CHARCOT — BOUCHARD — BRISSAUD

BABINSKI — BALLET — P. BLOCQ — BOIX — BRAULT — CHANTEMESSE — CHARRIN — CHAUFFARD
COURTOIS-SUFFIT — DUTIL — GILBERT — GUIGNARD — L. GUINON — GEORGES GUINON
HALLION — LAMY — LE GENDRE — MARFAN — MARIE — MATHIEU — NETTER
ŒTTINGER — ANDRÉ PETIT — RICHARDIÈRE — ROGER — RUAULT
SOUQUES — THIBIERGE — THOINOT — FERNAND WIDAL

# TRAITÉ
DE
# MÉDECINE

DEUXIÈME ÉDITION

Publiée sous la direction
DE MM.

**BOUCHARD**
Professeur de pathologie générale
à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Institut

**BRISSAUD**
Professeur agrégé
à la Faculté de médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

## TOME I

PAR MM.

L. GUIGNARD, A. CHARRIN, P. LE GENDRE, G.-H. ROGER

AVEC FIGURES DANS LE TEXTE

PARIS
MASSON ET C^ie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

Gauquelin

*La deuxième édition du TRAITÉ DE MÉDECINE a été entièrement revisée, et augmentée dans de notables proportions. En outre, et pour la commodité des lecteurs, les matières sont réparties en dix volumes qui paraîtront successivement et à des intervalles rapprochés, de telle façon que l'ouvrage soit complet dans le courant de 1900.*

*Chaque volume sera vendu séparément.*

*Le prix de l'ouvrage est fixé dès à présent pour les souscripteurs jusqu'à la publication du Tome II à 150 fr.*

JUILLET 1898.

# TRAITÉ

DE

# MÉDECINE

---

TOME I

Ce tome I comprend :

***Les bactéries,*** par M. L. Guignard, Membre de l'Institut (pages 1 à 85).

***Pathologie générale infectieuse,*** par A. Charrin, Professeur remplaçant au Collège de France, Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, Médecin des hôpitaux (pages 85 à 276).

***Troubles et maladies de la nutrition,*** par P. Le Gendre, Médecin de l'Hôpital Tenon (pages 277 à 632).

***Maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux,*** par G.-H. Roger, Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, Médecin des hôpitaux (pages 633 à 841).

CHARCOT — BOUCHARD — BRISSAUD
BABINSKI — BALLET — P. BLOCQ — BOIX — BRAULT — CHANTEMESSE — CHARRIN — CHAUFFARD
COURTOIS-SUFFIT — DUTIL — GILBERT — GUIGNARD — L. GUINON — GEORGES GUINON
HALLION — LAMY — LE GENDRE — MARFAN — MARIE — MATHIEU — NETTER
ŒTTINGER — ANDRÉ PETIT — RICHARDIÈRE — ROGER — RUAULT
SOUQUES — THIBIERGE — THOINOT — FERNAND WIDAL

# TRAITÉ
DE
# MÉDECINE

**DEUXIÈME ÉDITION**

Publiée sous la direction
DE MM.

BOUCHARD
Professeur de pathologie générale
à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Institut

BRISSAUD
Professeur agrégé
à la Faculté de médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

## TOME I

PAR MM.

**L. GUIGNARD, A. CHARRIN, P. LE GENDRE, G.-H. ROGER**

AVEC FIGURES DANS LE TEXTE

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

MDCCCXCIX

Le *Traité de médecine* s'est distingué par un triple caractère : il a été le premier livre didactique où ait trouvé place la doctrine des maladies par trouble préalable de la nutrition; il a été, chez nous, le premier traité de médecine interne qui ait donné à la doctrine de l'infection l'importance et l'ampleur qui lui appartiennent; il a offert de la pathologie du système nerveux un tableau complet, écrit sous son inspiration, par les élèves du Maître qui avait le plus contribué aux progrès étonnants accomplis en un tiers de siècle dans cette branche de la science. Ce triple caractère a valu au livre son succès, que nous affirme notre éditeur. Ce succès, auquel MM. Masson ont certainement contribué par leurs soins et leurs sacrifices, a été invoqué comme argument en faveur de la publication d'une nouvelle édition.

Fallait-il un livre nouveau? une édition nouvelle suffisait-elle?

Quand la médecine s'engage dans des voies inexplorées, quand des doctrines nouvelles surgissent, on ne tarde pas à ressentir le besoin de condenser en un tableau d'ensemble les conceptions et les acquisitions nouvelles; il faut aux élèves et aux praticiens un livre nouveau, inspiré de l'esprit nouveau, écrit par des hommes nouveaux. La première édition du *Traité de Médecine* avait répondu à un tel besoin. Mais on n'adapte pas les vieux moules aux formes nouvelles. On ne rajeunit pas les livres vieillis; *Habent sua fata*.

Quelque grand évènement médical capable de changer notre orientation s'est-il produit pendant ces sept dernières années? Je ne le crois pas. La doctrine qui était nouvelle subsiste; ce qui est nouveau c'est qu'on ne la combat plus; elle se confirme et se consolide. Les idées poursuivent leur développement, quelques-unes débordantes rentrent dans les limites qui leur conviennent. Des médecins qui verront comme nous, pourront exprimer autrement que nous, dans des livres différents, les idées médicales et les faits médicaux qui sont exposés dans le *Traité de Médecine*. Mais l'heure de sa disparition n'a pas sonné. Tel qu'il est on le lit toujours, on réclame de nouveaux

tirages. Nous résistions parce que nous voulions qu'il fût complété et corrigé. C'est ce que fait cette seeonde édition.

Elle ne se présente plus avec le prestige d'un nom qui à lui seul était une garantie, mais la Rédaetion reparaît tout entière telle qu'elle était au premier jour, sans que ees sept années qui sont un grand espaee dans la vie des livres et dans la vie des hommes ait réussi à l'entamer. Si la mort de Charcot a découronné notre œuvre, son esprit reste parmi nous et les élèves qu'il a formés eompléteront la tâche qu'il avait approuvée. L'un d'eux qui reeevait plus particulièrement la confidence de sa pensée avait, en accord avee lui, organisé la première édition. Son aetivité et son dévouement assurent la publication de la seconde édition. J'ai eru accomplir un aete de justice et j'ai agi selon mon cœur en priant M. Brissaud de prendre à côté de moi la place qu'oceupait notre maître.

Bouchard

Cauterets, 6 juillet 1898.

# TRAITÉ
# DE MÉDECINE

## LES BACTÉRIES

**Par L. GUIGNARD**

L'évolution de la Bactériologie montre l'importance sans cesse croissante des conditions qui relèvent de l'organisme dans la genèse des maladies infectieuses. Néanmoins, cette prédominance de la cellule animale n'implique en rien l'abandon des notions dépendant de la cellule bactérienne.

De son côté, en effet, cette cellule bactérienne bénéficie des découvertes qui s'accumulent; aux conceptions premières s'ajoute une série de faits : polymorphisme, variations de fonctions, éducation des germes, diversité de leurs habitats hors de l'économie, à la surface de nos muqueuses, modifications imposées aux microbes par les agents atmosphériques, atténuation de leur activité réalisée par la chaleur, la lumière, etc.

L'histoire naturelle de ces microbes s'enrichit de jour en jour, sans parler de celle des autres parasites plus ou moins élevés dans l'échelle des êtres vivants. — Ignorer cette histoire naturelle, c'est s'exposer aux pires erreurs, erreurs dont il serait facile de fournir des exemples ; c'est se condamner à prendre pour des infiniment petits distincts des formes successives d'un seul type, d'une unique espèce.

Comment, par exemple, comprendre la résistance de ces êtres, si on ne possède aucun renseignement sur le mode d'existence de leurs spores? Comment concevoir les variations morbides, si on n'a pas examiné les propriétés de sécrétion de ces germes, les oscillations de ces propriétés? — Il faut savoir ce qu'est une Bactérie, ce qu'est sa structure, ce qu'est sa composition; il importe de connaître son genre de nutrition, de reproduction; il est nécessaire d'être fixé sur ses fonctions, sur ses rapports avec les milieux ambiants, etc., pour parcourir avec fruit les chapitres consacrés aux maladies microbiennes.

Ces considérations, si aisées à multiplier, justifient la place réservée aux données exposées par le professeur Guignard, dans le but de révéler cette histoire naturelle, cette botanique des Bactéries; elles établissent pourquoi ces données précèdent notre étude relative à l'infection ou plutôt ouvrent la voie à cette étude. A. C.

## CHAPITRE PREMIER

### MORPHOLOGIE

Sommaire : 1° Place des Bactéries parmi les êtres vivants. — 2° Formes. — 3° Dimensions. — 4° Structure : contenu cellulaire, membrane d'enveloppe, cils. — 5° Zooglées. — 6° Formes anormales ou d'involution. — 7° Multiplication par division. — 8° Sporulation. — 9° Germination des spores.

#### 1° PLACE DES BACTÉRIES PARMI LES ÊTRES VIVANTS

Considérées comme des animaux, à l'époque où le mouvement paraissait être l'apanage exclusif du règne animal, les Bactéries prirent rang parmi les plantes quand on sut que beaucoup de végétaux possédaient, tout au moins à certaines phases de leur développement, la faculté de se mouvoir. L'absence de chloro-

phylle et le mode spécial de nutrition, qui en est la conséquence, les firent ranger par Nægeli parmi les Champignons, et, pour rappeler leur principal caractère, qui consiste dans la multiplication scissipare, ce savant leur donna le nom de *Schizomycètes*.

Les êtres privés de chlorophylle ont besoin, pour vivre, de substances organiques précédemment élaborées, contenant du carbone en combinaison, tandis que les plantes vertes peuvent, à l'aide de la lumière, décomposer l'acide carbonique de l'air et en assimiler le carbone. Une différence biologique d'une haute importance sépare ainsi ces deux groupes d'organismes. Aujourd'hui, toutefois, cette différence n'est plus aussi tranchée qu'on l'avait cru : Winogradsky a montré récemment que certaines Bactéries peuvent, sans chlorophylle ni lumière, décomposer l'acide carbonique et opérer la synthèse de la substance organique. C'est là, au point de vue physiologique, un trait d'union entre les Bactéries et les végétaux à chlorophylle et en même temps une différence entre elles et les Champignons. D'autre part, plusieurs Bactéries possèdent des pigments qui leur permettent, d'après Engelmann, d'assimiler directement à la lumière, comme les plantes vertes, le carbone de l'acide carbonique.

La morphologie, seule invoquée dans la classification par les naturalistes, montre d'ailleurs que les Bactéries ont plus d'affinités avec les Algues qu'avec les Champignons. Le nom de *Schizophycètes* leur conviendrait donc mieux que celui de *Schizomycètes*.

Chez les végétaux supérieurs, on trouve çà et là des espèces qui, dépourvues presque complètement de chlorophylle, sont réduites à vivre soit aux dépens de débris organisés, soit aux dépens de végétaux vivants. On ne les sépare pas, pour cela, de la famille ou de l'ordre auquel toute leur organisation les rattache. Il doit en être de même pour les Bactéries, qu'on classera par suite dans le groupe des Algues, auquel elles se relient par leurs caractères morphologiques. Penserait-on à grouper ensemble les Oiseaux et les Chauves-souris, sous prétexte que la propriété de voler leur est commune?

Parmi les Algues, un groupe inférieur se distingue des autres par sa coloration bleuâtre : c'est celui des Cyanophycées, chez lesquelles il existe bien de la chlorophylle, mais dissoute dans la cellule et non fixée sur des grains protoplasmiques différenciés. Ce groupe comprend des formes qui reproduisent toutes celles des Bactéries : rondes, ovales, cylindriques, plus ou moins allongées, filamenteuses ou spiralées. L'existence de formes spiralées, telles que les *Spirulina*, parmi les Algues bleues, mérite d'autant mieux d'être notée que, chez les Champignons, on ne connaît aucun organisme présentant une forme réellement semblable. Un autre lien de parenté entre les Cyanophycées et les Bactéries nous est fourni par la fréquence des formes glaireuses, qui produisent si souvent, chez les Bactéries, des *zooglées* et correspondent, chez les Cyanophycées, aux formes dites *palmellacées*.

L'analogie des caractères végétatifs entre ces deux groupes d'organismes a paru assez grande pour qu'on les réunisse souvent en un seul ordre dans la classe des Algues. Toutefois, si ce rapprochement est très fondé, il y a des raisons pour ne pas forcer les analogies et disséminer, à l'exemple de Cohn, les diverses espèces de Bactéries parmi les végétaux qui forment le groupe des Algues bleues.

La diffusion si grande des Bactéries dans la nature se rattache à des questions étiologiques dont l'étude trouvera place ailleurs dans cet ouvrage; nous n'en

rechercherons donc pas ici la répartition dans les divers milieux : air, eau, sol, organismes vivants, etc. Cette diffusion est avant tout la conséquence de leur petitesse et de la rapidité de leur multiplication. Qu'elles se développent aux dépens d'une spore ou d'une autre cellule capable de végéter, leur propagation est d'autant plus facile, toutes choses égales d'ailleurs, que leurs germes sont d'une ténuité et d'une légèreté plus grandes; elles trouvent ainsi plus facilement la place et la nourriture nécessaires à leur évolution.

Cependant, parmi les Bactéries, comme parmi les autres plantes, il y en a certainement qui sont rares et d'autres plus communes. Mais les espèces sont encore trop peu connues pour qu'on puisse présenter des données quelque peu précises sur leur distribution. On sait cependant que, si nombre d'entre elles (*Bacillus subtilis*, *amylobacter*, *Micrococcus ureæ*, etc.) se rencontrent presque partout, d'autres sont moins répandues (*Micrococcus prodigiosus*, etc.). Cette flore varie certainement dans les différentes parties du monde, sous les divers climats, et l'on peut s'attendre à découvrir maintes espèces nouvelles.

## 2° FORMES

Les Bactéries peuvent se grouper sous trois formes principales : arrondie, bacillaire et spiralée, dont les modifications les plus fréquentes sont les suivantes :

1° La première forme est celle de *Coccus* ou *Micrococcus*, à cellules isolées ou réunies sans ordre distinct. La division dans une seule direction peut donner des cellules groupées par paires (*Diplococcus*) ou en chapelet (*Streptococcus*); la division dans deux directions perpendiculaires, des cellules en tétrades, isolées ou formant des plaques sur un seul plan (*Tetragenus*, *Merista*); la division dans les trois directions de l'espace, des cellules en tétrades groupées en masse (*Sarcina*). Les deux premiers modes peuvent s'associer et former des amas plus ou moins réguliers, simulant parfois une disposition en grappe ou en éventail (*Staphylococcus*).

Les *Coccus* ne sont pas toujours parfaitement sphériques : c'est ainsi qu'ils ressemblent à une lancette chez le Diplocoque de la pneumonie, et que, chez le Diplocoque de la gonorrhée, les deux coccus étant pressés l'un contre l'autre, leur surface de contact est rectiligne.

2° La seconde forme est celle de bâtonnet, tantôt ovoïde et très court, ordinairement libre (*Bacterium*), tantôt cylindrique, moins court, libre ou réuni à ses congénères (*Bacillus*); tantôt allongé en filaments isolés, plus ou moins cloisonnés (*Leptothrix*, *Crenothrix*, *Beggiatoa*). Les filaments droits ou courbés affectent parfois un aspect ramifié (*Cladothrix*); mais il s'agit ici, comme on le verra plus loin, d'une fausse ramification.

Dans les formes filamenteuses, les articles ne diffèrent généralement pas les uns des autres, si ce n'est chez quelques espèces fixées par l'une de leurs extrémités, où les cellules sont plus courtes et plus larges qu'au sommet du filament. L'accroissement peut être à la fois terminal et intercalaire.

3° La troisième forme comprend, soit des bâtonnets courts et courbés en virgule (*Vibrio*), soit des bâtonnets longs courbés en spirale, avec tours tantôt peu nombreux et peu serrés (*Spirillum*), tantôt nombreux et serrés (*Spirochæte*). La torsion est ordinairement égale et régulière sur toute la longueur de la spirale, mais elle peut aussi varier suivant l'âge et le milieu de culture.

[L. GUIGNARD.]

Entre ces diverses formes il y a des transitions insensibles, et il n'est pas toujours facile de distinguer un *Micrococcus* d'un *Bacterium*, un *Bacterium* d'un *Bacillus*, un *Spirillum* d'un *Spirochæte*. Tout d'abord, on observe des modifications qui sont en rapport avec la division et le mode de groupement des cellules. Par exemple, une sphère prend la forme d'un court bâtonnet au moment où elle va se diviser; inversement, un bâtonnet, dont la longueur est le double de la largeur, donne, en se divisant, deux cellules sphériques; mais la forme caractéristique apparaît rapidement.

La morphologie est surtout influencée par l'âge et par les conditions de milieu, et nous verrons plus loin qu'une même espèce peut paraître polymorphe. Les micrococques qui viennent de se former par scission sont souvent plus petits que ceux qui leur ont donné naissance; les bacilles jeunes sont plus courts que les plus âgés. Il peut arriver aussi qu'une espèce à forme de bâtonnet ou de bacille donne en culture, après un certain temps, des cellules plus courtes ou même sphériques, parce que la rapidité du cloisonnement l'emporte sur celle de l'accroissement; ou bien, au contraire, qu'elle produise des formes filamenteuses et même spiralées (*Bacterium Zopfii*, *Bacillus allantoides*, *Proteus vulgaris*, etc.). Ces différentes formes font place au type spécifique quand on les transporte dans un nouveau milieu de culture.

### 3° DIMENSIONS

A part quelques formes qui ne sont pas pathogènes et présentent des dimensions relativement grandes, la taille des Bactéries ne varie que dans des limites très étroites; elle est d'ailleurs, jusqu'à un certain point, chose contingente pour une même espèce, et les mensurations n'ont de valeur que dans des conditions déterminées. La plupart des micrococques ont un diamètre compris entre $1/2^{\mu}$ ($\mu$=millième de millimètre) et $2^{\mu}$. Presque tous les bacilles pathogènes offrent une épaisseur qui oscille autour de $1^{\mu}$, et une longueur 4 à 6 fois plus grande; les deux extrêmes, parmi les espèces les plus connues, sont représentés, au point de vue de l'épaisseur, par le bacille de l'influenza, fort mince ($0^{\mu},2$), et par le bacille du charbon ($1^{\mu}$ à $1^{\mu},5$). Les différences les plus appréciables portent sur la longueur des segments dans les formes filamenteuses; mais, là encore, la même espèce peut présenter de notables variations.

### 4° STRUCTURE

**1° Contenu cellulaire.** — Le problème de la structure des Bactéries a soulevé de nombreuses controverses. Souvent, le contenu cellulaire semble complètement homogène et dépourvu de granulations. Des vacuoles apparaissent chez bon nombre d'espèces, principalement dans les vieilles cultures; parfois le protoplasme, trouble, grisâtre, paraît contenir des granulations graisseuses. Souvent aussi, dans les espèces de grande taille, les réactifs font apparaître des globules ou corpuscules isolés, facilement colorables, paraissant avoir une relation étroite avec la division cellulaire et la formation des spores. Butschli pensa que l'étude de ces grosses espèces, en particulier celles qui vivent dans les eaux sulfureuses, permettrait de jeter quelque lumière sur la question.

L'une d'elles, le *Chromatium Okenii*, est un organisme coloré en rouge, formé par des cellules dont la longueur moyenne atteint $12^{\mu}$ et l'épaisseur $5^{\mu}$. Elle porte

à l'une de ses extrémités un long cil, que Butschli considère comme un prolongement direct de la membrane d'enveloppe, laquelle serait purement protoplasmique. A l'intérieur, le contenu cellulaire comprend, suivant cet observateur, deux parties distinctes : une couche pariétale relativement mince, à structure alvéolée, représentant le cytoplasme de la cellule, et un corps central fixant énergiquement les matières colorantes des substances nucléaires et présentant aussi la structure alvéolée. Dans l'espèce en question, ce corps central renferme, outre des grains de soufre, des granules particuliers semblables à ceux qui ont été décrits par divers auteurs, et en particulier par Ernst, sous le nom de « formations nucléaires » ou « granulations chromatiques » des Bactéries. Ces granules se trouvent à la fois dans l'intérieur et à la périphérie du corps central. Bien que le contour de ce dernier ne soit pas nettement limité, Butschli le considère comme le noyau de la cellule, tout en reconnaissant qu'il ne présente jamais rien qui rappelle les métamorphoses spéciales qu'on observe, chez les autres plantes, dans le noyau en voie de division.

Assurément, l'affinité du corps central pour les matières colorantes des substances nucléaires est favorable, au premier abord, à cette manière de voir, et l'auteur l'a généralisée après l'étude comparée de plusieurs autres espèces voisines des Algues cyanophycées et celle des Bactéries typiques incolores. Seulement, les Bactéries ordinaires manifesteraient cette différence, que la couche périphérique s'y trouve réduite soit à deux amas de cytoplasme concentré aux deux extrémités du corps, soit à une mince lame périphérique. Beaucoup d'entre elles seraient même privées de cette dernière couche de cytoplasme, et le corps central représenterait le contenu cellulaire tout entier.

Nombre d'auteurs, peu familiarisés d'ailleurs avec l'étude des Algues inférieures les plus voisines des Bactéries, se sont rangés à l'opinion de Butschli. En se fondant sur la facilité avec laquelle les matières colorantes se fixent sur le contenu cellulaire tout entier, Klebs, Hueppe, Frenzel, Wahrlich, etc., considèrent la cellule bactérienne comme ayant seulement la valeur morphologique d'un noyau. D'autres, au contraire, à l'exemple de Zettnow, croient y distinguer un cytoplasme et un noyau ; quelques-uns même auraient vu des apparences de figures karyokinétiques dans plusieurs bacilles, en particulier dans le *Bacillus anthracis*, où les noyaux seraient entourés d'un cytoplasme assez épais ; ces noyaux pourraient même être multiples dans certaines cellules bactériennes. Chez plusieurs Bactériacées de grande taille, Mitrophanow a trouvé, tantôt un corps central réticulé avec granules chromatiques disséminés dans sa masse, tantôt une sorte de filament axial ou de chapelet chromatique, tantôt encore des granulations isolées, se colorant comme la chromatine. Il en conclut qu'il existe chez ces organismes, non pas un noyau véritable, mais des éléments nucléaires diffus.

Pour A. Fischer, la différenciation observée par Butschli et d'autres auteurs n'est que le résultat de la plasmolyse exercée sur le contenu cellulaire par les réactifs. Migula n'a pas davantage aperçu de différenciation dans certains bacilles jeunes (*Bacillus oxalatus*), chez lesquels on voit apparaître, avec l'âge, une vacuole centrale, entourée par quelques granulations chromatiques disséminées dans leur cytoplasme.

Quant aux botanistes qui ont le plus étudié les Cyanophycées, tels que Bornet, Gomont, Flahault, E. Zacharias, etc., leur opinion peut être résumée en disant que, si l'on veut considérer le corps central, dont l'existence ne paraît

pas douteuse dans certaines espèces, comme l'équivalent d'un noyau, il n'offre pas, en tout cas, les caractères morphologiques des noyaux connus chez les autres plantes.

Cependant, rien n'empêche, à notre avis, de lui accorder tout au moins les propriétés physiologiques de cet organe, dont l'existence est si générale et a été démontrée même chez les formes inférieures des Champignons. D'ailleurs, un exemple de cellules constituées presque entièrement par un corps nucléaire chez les organismes supérieurs nous est fourni par les anthérozoïdes et les spermatozoïdes; et l'on sait aussi que, dans les tissus embryonnaires, le noyau occupe souvent la plus grande partie de la cellule.

La composition chimique du contenu cellulaire, que divers auteurs ont essayé de faire connaître en bloc, sans l'isoler d'ailleurs de la membrane, semble offrir de grandes différences suivant les espèces, et pour une même espèce suivant les conditions de la culture. En recherchant chez le *Micrococcus prodigiosus* et d'autres espèces l'influence de l'âge, de la température, de l'aliment, etc., Cramer est arrivé à cette conclusion qu'il ne saurait être question ici d'une composition chimique quelque peu fixe, comme chez les plantes supérieures; il y a de grandes variations sous le rapport du poids de la substance sèche, des cendres, des matières albuminoïdes, etc. Ce que l'on peut dire de général, c'est que la cellule bactérienne est relativement très riche en substances albuminoïdes et très pauvre en hydrates de carbone.

Des substances spéciales : matière amylacée, granules de soufre, matières colorantes, se rencontrent chez diverses Bactéries. Il en sera question ultérieurement.

2° **Membrane.** — La membrane, chez les Bactéries, est tantôt mince, tantôt plus ou moins épaisse. Dans les cellules isolées, éparses dans un liquide, elle apparaît ordinairement sous le microscope comme une ligne très fine, qui délimite la surface libre des cellules. Les réactifs qui contractent le protoplasme en le colorant, sans agir sur la membrane, comme la solution alcoolique d'iode, permettent, chez les espèces un peu grosses (*Bacillus megatherium*, etc.), de la séparer du protoplasme. C'est un des procédés employés pour suivre la formation des spores dans les *Bacillus subtilis*, *anthracis*, *amylobacter*, etc.

Appliquée directement contre le protoplasme, la membrane est souvent très élastique et très flexible; elle suit toutes les courbures décrites par la cellule, bien que le protoplasme en soit le seul agent actif. Elle ne représente fréquemment que la couche interne mince, transparente et relativement solide, d'une enveloppe gélatineuse plus ou moins épaisse. Cette dernière provient d'une différenciation particulière des couches périphériques, dont la consistance, la propriété de se liquéfier ou de se gonfler sont, comme on le verra plus loin, fort variables suivant les cas.

La présence de cette enveloppe externe gélatineuse rapproche les Bactéries d'autres organismes inférieurs tels que les Nostocacées, qui représentent les Cyanophycées proprement dites. Sa composition chimique est peu connue. Chez le *Leuconostoc*, où l'on a pu l'étudier plus facilement, elle est formée d'un hydrate de carbone voisin de la dextrine, et que Scheibler a appelé *dextrane*, en la rapprochant de la substance visqueuse qui se produit dans certaines fermentations. De même, une bactérie qui transforme l'alcool en acide acétique, le *Bacterium xylinum* de Brown, fournit à la surface des liquides additionnés de

lévulose, de mannite, etc., une membrane gélatineuse d'où l'on a retiré un composé présentant toutes les propriétés de la cellulose du coton et répondant par sa composition à la formule d'une cellulose. Le produit visqueux du *Bacillus mesentericus* et du *Bacillus lactis viscosus* paraît être aussi une cellulose plus ou moins modifiée.

On a rattaché aux hémicelluloses de Schulze la substance constitutive de la membrane du *Micrococcus prodigiosus*, du Streptocoque pyogène, du Bacille de la tuberculose cultivé en bouillon glycériné, etc. Le plus souvent, la membrane n'offre pas les réactions de la cellulose ordinaire et semble constituée par un composé azoté voisin par sa composition du protoplasme qu'elle revêt. Ajoutons encore que, chez certaines Bactéries aquatiques (*Crenothrix*, etc.), elle est fréquemment colorée en brun par des composés ferrugineux qui l'imprègnent.

Ce n'est pas à la membrane qu'il faut rapporter la faculté que possèdent certaines Bactéries de pouvoir vivre dans les eaux thermales à une température qui peut atteindre 70°, mais aux propriétés spéciales du protoplasme. Quant aux spores des autres Bactéries, dont on connaît la grande résistance dans l'air sec, même au voisinage de 100°, si la membrane entre pour une part dans leur faculté de résistance à la chaleur, il faut aussi tenir compte des propriétés de leur protoplasme, beaucoup plus pauvre en eau que celui des cellules végétatives ordinaires. Les spores sont comparables aux graines des plantes supérieures, qu'on sait capables également de résister pendant un certain temps dans l'air sec à + 100°.

3° **Motilité et cils.** — La propriété que possèdent un grand nombre de Bactéries de se mouvoir librement dans les liquides avait frappé tous les anciens observateurs. Tantôt le mouvement ressemble à une trépidation qui rappelle le mouvement brownien, mais qu'il ne faut pas confondre avec lui : c'est le cas d'un certain nombre de microcoques ; tantôt il consiste, chez les formes allongées, en une translation plus ou moins rapide dans le sens de l'axe longitudinal, accompagné ou non d'un mouvement oscillatoire qui lui est perpendiculaire ; tantôt les filaments s'avancent en tournant autour de leur axe longitudinal, surtout chez les formes spiralées, dont quelques-unes offrent en outre un mouvement oscillatoire.

La motilité paraissait jadis si générale chez ces organismes que Davaine, ayant constaté que la bactérie du charbon reste immobile à tous les stades de son développement, avait cru devoir créer pour elle le genre *Bacteridium*, pour la distinguer des genres *Bacterium* et *Bacillus*. On reconnut plus tard que beaucoup d'espèces de ces deux derniers genres sont toujours complètement immobiles.

La motilité peut dépendre du stade de développement et des conditions de milieu. Les espèces mobiles continuent parfois à se mouvoir pendant la sporulation, comme l'ont observé Prazmowski chez le *Vibrio rugula*, de Bary chez le *Bacillus megatherium*, L. Klein chez le *Bacillus Solmsii* ; mais, en général, elles deviennent immobiles. Elles cessent également de se mouvoir quand elles s'agglomèrent en zooglées, mais les mouvements persistent souvent même dans des liquides très visqueux, ainsi qu'en témoigne l'aspect de certaines cultures sur gélatine. On verra plus loin l'influence exercée sur eux par l'oxygène, la lumière, la température.

[L. GUIGNARD.]

La découverte des cils chez les Bactéries a d'autant plus contribué à faire considérer ces organes comme la cause des mouvements qu'ils ne se rencontrent que chez les espèces mobiles et que leur rôle locomoteur n'est pas douteux chez d'autres organismes inférieurs, Algues, Infusoires, etc. Mais on ne les observe pas chez toutes les espèces mobiles et l'on sait d'autre part qu'ils font complètement défaut chez des Algues douées de mouvements bien manifestes, telles que les Oscillaires, les Diatomées et les Desmidiées, où ces mouvements sont dus à la contractilité du protoplasme.

Il ne faut d'ailleurs pas confondre ce phénomène de motilité vraie avec les mouvements qui sont déterminés, chez des organismes immobiles, par certaines conditions physiques et chimiques, et qui passent souvent inaperçus.

Observés jadis chez quelques gros spirilles, et en particulier par Cohn chez le *Spirillum volutans*, les cils ont été mis en évidence dans ces dernières années, surtout chez les bacilles; on ne les connaît encore que dans un petit nombre de microcoques (*Micrococcus agilis*, *Sarcina mobilis*, etc.). Koch est parvenu à les photographier après coloration, chez quelques espèces; mais leur étude n'a réellement progressé que par la technique de Lœffler et les perfectionnements qu'elle a reçus.

Le nombre des cils varie suivant les espèces; leur insertion est polaire ou diffuse. De là deux caractères que l'on peut, à l'exemple de Messea, faire intervenir pour distinguer, parmi les Bactéries ciliées ou Trichobactéries, les groupes suivants : 1° les *monotriches*, avec un seul cil à l'une des extrémités (*Bacillus pyocyaneus*, *Chromatium Okenii*, etc.); — les *amphitriches*, avec un seul cil à chaque extrémité (*Spirillum volutans*, etc.); — les *lophotriches* avec une touffe de cils à l'un des pôles (*Bacillus cyanogenus*, *Spirillum undula*, *rubrum*, *concentricum*, etc.); 4° les *peritriches*, avec des cils sur toute la surface du corps (*Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus typhosus*, *Bacillus longus fluorescens*, etc.). Rarement l'insertion est latérale, au voisinage de l'extrémité : on en trouve un exemple parmi les *monotriches* chez le *Spirillum sputigenum*, et parmi les *lophotriches*, chez les cellules mobiles spéciales que forment dans certaines conditions les filaments du *Cladothrix dichotoma*.

Le nombre des cils, à part le cas où ils sont diffus, a paru d'abord caractéristique pour certaines espèces, et il semble l'être réellement pour plusieurs; cependant, il est possible qu'il existe, pour une même espèce, certaines variations. C'est ainsi que, parmi les vibrions cholériques, ceux qu'on désigne sous le nom de vibrions type de Koch, de Hambourg, de Courbevoie, d'Angers, n'ont qu'un seul cil à une extrémité, tandis que ceux de Paris, de Massaouah, en ont deux à chaque extrémité, ou trois à l'une et le quatrième à l'autre, ou encore quatre à un pôle. Ces vibrions appartiennent-ils à une seule espèce, ou bien représentent-ils autant de variétés d'une même espèce, ou même des espèces différentes? La question n'est pas résolue.

D'autre part, les cils disposés en touffe à l'une des extrémités d'un bacille ou d'un spirille peuvent facilement, dans les préparations, s'accoler en une sorte de queue simulant un cil unique.

Tantôt presque rectilignes et tantôt ondulés, les cils ont toujours une longueur supérieure à celle du corps qui les porte : dans le vibrion du choléra, ils sont à peine une fois et demie plus longs que la cellule; dans certains microcoques du groupe des ferments oxydants, Winogradsky a vu la longueur du cil dépasser cinquante fois le diamètre du corps.

Quand une bactérie monotriche est sur le point de se diviser, un nouveau cil apparaît à l'opposé de celui qui existe déjà, ainsi que Butschli l'a constaté chez le *Chromatium*. De même, chez les lophotriches, une nouvelle touffe de cils se montre à l'opposé de la première. Et, comme la naissance des cils a lieu de très bonne heure, avant toute apparence de bipartition cellulaire, il en résulte qu'on peut facilement confondre, à un moment donné, une espèce monotriche avec une amphitriche, une lophotriche avec une espèce qui serait pourvue d'une touffe de cils à chaque pôle.

En se fondant principalement sur la difficulté de leur coloration par les réactifs du protoplasme, Van Tieghem a admis que les cils ne sont que des appendices de la membrane, dépourvus de toute contractilité et de tout pouvoir locomoteur, et résultant simplement d'un étirement qui se produirait dans la portion de la membrane commune à deux cellules, quand celles-ci se séparent l'une de l'autre. Mais on sait que, chez les Flagellés, les cils très mobiles et en relation avec le protoplasme sont pourtant très difficiles à colorer; en outre, on verra plus loin, à propos de la multiplication des Bactéries par division, que cette manière de voir est contredite par les observations de Butschli sur la naissance des cils, et qu'elle ne saurait non plus rendre compte de la formation de ces organes quand ils sont multiples.

Toutefois, s'il n'est plus possible aujourd'hui de considérer les cils des Bactéries comme des prolongements inertes de la membrane, on ne connaît pas encore d'une façon suffisamment précise leurs rapports avec le protoplasme. Butschli, qui assigne à la membrane d'enveloppe une nature azotée et la considère comme la couche externe différenciée du protoplasme, regarde les cils comme une dépendance exclusive de cette membrane. D'autres auteurs pensent qu'ils traversent la membrane et constituent des prolongements rétractiles du protoplasme, analogues aux pseudopodes de certains organismes inférieurs. Mais les expériences de plasmolyse, dans lesquelles le protoplasme peut être contracté et séparé de la membrane sans qu'on arrive à distinguer un rapport entre lui et les cils, et sans que ces derniers cessent de se mouvoir, viennent infirmer cette opinion. A. Fischer, qui rattache franchement la motilité des Bactéries à la présence de cils et non à une contraction rythmique du protoplasme, pense que, malgré la contraction du contenu cellulaire, la base du cil reste en rapport avec une parcelle de protoplasme qui n'obéit pas à la plasmolyse. Quoi qu'il en soit, le fait que les cils peuvent conserver leurs mouvements durant la plasmolyse, quand celle-ci est modérée, et qu'ils continuent également à se mouvoir sans être rétractés durant la sporulation, comme on l'a vu pour les *Bacillus Solmsii*, *butyricus*, *limosus*, etc., permet d'assigner à ces organes une contractilité propre, qui les rapproche des cils des Infusoires et des Flagellés.

### 5° ZOOGLÉES

Dans un grand nombre d'espèces, la couche externe de la membrane se gonfle et forme une enveloppe gélatineuse d'épaisseur variable. Les cellules peuvent dès lors rester unies dans une gangue commune au fur et à mesure qu'elles prennent naissance, sous forme d'amas plus ou moins réguliers et volumineux, qu'on désigne sous le nom de *zooglées* (anciennes *Palmella*).

Tantôt la transformation gélatineuse se produit autour de cellules isolées ou groupées en petit nombre, et il en résulte des capsules (*Bacillus pneumoniæ*,

[L. GUIGNARD.]

*Micrococcus tetragenus*, etc.); tantôt elle n'envahit pas les cloisons séparatrices, et les cellules restent unies bout à bout; tantôt encore elle s'opère suivant la ligne médiane des cloisons, ce qui dissocie les cellules dans le liquide ambiant ou dans la gelée plus ou moins cohérente. Lorsque la gelée offre assez de cohérence pour ne point se dissoudre dans le liquide, l'ensemble de la zooglée affecte une forme, une consistance, une couleur différentes suivant les espèces, et il en est souvent de même quand la Bactérie se développe sur un milieu solide. Des conditions déterminées sont fréquemment nécessaires : c'est ainsi que le Pneumocoque ne présente ordinairement pas de capsule dans les cultures, tandis qu'il en offre constamment dans l'économie animale.

C'est la présence d'une gaine gélatineuse dense qui communique au *Cladothrix dichotoma* la forme ramifiée qu'il présente. Mais il s'agit, comme on l'a fait remarquer précédemment, d'une fausse ramification. Cet organisme, le plus élevé en organisation parmi les Bactériacées, se compose à l'origine d'un filament principal fixé par l'une de ses extrémités. Vers l'extrémité opposée, ce filament se rompt en un point, et le tronçon inférieur continue de s'allonger en glissant à côté du tronçon supérieur. La soudure a lieu grâce à la gaine gélatineuse. De nouveaux rameaux naissent ensuite sur le filament et sur les premières branches formées. En réalité, l'ensemble représente, non pas un seul individu, mais une colonie. Il n'en est plus de même chez les *Streptothrix* et *Actinomyces*, qu'on avait jusqu'à ces derniers temps, avant les recherches de Sauvageau et Radais, rangés dans les Bactériacées, à côté du *Cladothrix*. Les organismes qui portent ces noms possèdent la ramification vraie du mycelium des Champignons hyphomycètes, auxquels ils se rattachent aussi par d'autres caractères. Aucune Bactériacée ou Cyanophycée ne possède un semblable mycélium.

L'état zoogléique présente tous les degrés, depuis le simple voile formé, par exemple, par le *Bacillus subtilis* à la surface d'une infusion de foin, jusqu'aux masses compactes qui finissent par envahir parfois tout le liquide nutritif. Parmi ces dernières, les plus remarquables sont celles du *Kéfir* et du *Leuconostoc*.

Le premier se présente sous forme de grains employés par les habitants du Caucase dans la préparation d'une liqueur gazeuse et acidule qu'ils retirent du lait; ces grains dépassent souvent la grosseur d'une noix et sont formés en majeure partie par des bâtonnets ou des filaments enchevêtrés dans une masse gélatineuse, qui contient à la fois des cellules de levure et une bactérie qu'on a désignée sous le nom de *Dispora caucasica*.

Le second, qui forme la gomme de sucrerie, est une bactérie ronde, en chapelet, avec enveloppe gélatineuse compacte ressemblant à du frai de grenouille et pouvant remplir en quelques heures des cuves entières.

Le mode de groupement des cellules fournit, pour différencier et caractériser les formes, des indices d'autant plus utiles que souvent la distinction des cellules isolées devient plus difficile. Les cellules isolées doivent certainement offrir des différences spécifiques, mais l'observation morphologique ne permet plus de les reconnaître facilement; par contre, ces différences deviennent plus marquées lorsque ces mêmes cellules sont réunies entre elles. C'est ainsi que nombre de cellules qui, par rapport aux Bactéries, sont énormes et fort compliquées, comme celles d'une plante de la famille des Liliacées, ne peuvent être rapportées avec certitude, quand on les considère isolément, à un Lis ou à une

Tulipe; et, pourtant, leur union naturelle et leur mode de groupement ne pourront jamais fournir qu'un Lis ou une Tulipe, et c'est par là seulement qu'on pourra reconnaître qu'elles sont d'origine différente.

### 6° FORMES ANORMALES OU D'INVOLUTION

Quand une espèce a dépassé le point culminant de son développement et commence à vieillir; quand, de plus, les conditions de milieu sont devenues défavorables, soit par épuisement des substances nutritives, soit par formation de nouveaux composés résultant de la vie même des Bactéries, on voit fréquemment apparaître des formes irrégulières ou d'*involution*.

Le Bacille de la diphtérie, qui présente dans les cultures jeunes la forme de petits coins mousses, isolés ou réunis par paires, uniformément colorables, revêt ordinairement dans les cultures âgées l'aspect de massues ou d'haltères plus ou moins courbes, dont le contenu, après coloration, se montre formé de granules en série que l'on pourrait confondre avec un streptocoque. D'autres bacilles donnent des filaments enlacés comme une masse de cheveux, ou enroulés en spirale les uns sur les autres, disposition qu'on désignait à tort sous le nom de *Spirulina* (*Bacillus anthracis*, *Proteus vulgaris*, etc.). Il n'est pas jusqu'à l'existence de ramifications qu'on ne rencontre parfois chez les Bacilles de la diphtérie, de la tuberculose, etc., et l'on pourrait citer encore beaucoup d'autres exemples de formes anormales apparaissant dans des conditions analogues. Le plus souvent, ces formes d'involution sont un indice de dégénérescence et de mort; mais il est possible que, dans certains cas, l'anomalie dépende de l'adaptation à une fonction spéciale, comme chez plusieurs Bactéries des fermentations. C'est ainsi que le *Bacillus aceticus*, qui végète surtout en chapelet dans les milieux qu'il acétifie, fournit aussi des articles longs et renflés, mélangés aux cellules courtes qui peuvent être considérées comme caractéristiques de l'espèce.

Les tubercules radicaux des Légumineuses renferment des organismes dont la forme est celle de bâtonnets relativement gros, ordinairement irréguliers, souvent pourvus de deux ou trois branches. Ce sont là des déformations que l'on peut considérer comme maladives et qui semblent être en rapport avec la propriété spéciale que ces Bactéries possèdent, comme on le verra plus loin, de fixer l'azote gazeux du sol et de l'atmosphère. Cultivées, en effet, en dehors de la plante dans des milieux artificiels, ces Bactéries reprennent leur forme normale.

Quant aux variations morphologiques spéciales qu'on obtient par l'emploi de divers agents physiques ou chimiques, on aura l'occasion de les examiner à propos du polymorphisme.

### 7° MULTIPLICATION PAR DIVISION

Le principal mode d'extension de l'espèce consiste dans la division, dont la rapidité est fonction directe des conditions de nutrition, d'aération, de température, etc. Ordinairement, l'accroissement de la cellule ou du filament, chez les Champignons, est unipolaire, tandis qu'il est bipolaire chez les Bactéries. Cet accroissement précède la division transversale. Lorsque la cellule bactérienne a atteint les dimensions qui, dans les conditions normales, semblent

fixes pour l'espèce, elle se partage en deux parties égales. On a pu constater que, souvent, il ne s'écoule que 20 à 30 minutes entre deux divisions successives, ce qui explique l'envahissement si rapide de certains milieux par les Bactéries.

La marche de la division ne peut être suivie dans les détails que chez les formes les plus grosses. Butschli l'a observée dans le *Chromatium*, qui appartient au groupe des Bactéries sulfureuses. Dans cette espèce, une cloison commence à se développer en anneau à la périphérie; pendant ce temps, les extrémités correspondantes des deux cellules filles s'arrondissent, puis se détachent l'une de l'autre. Un nouveau cil apparaît au pôle antérieur de la cellule mère, peu de temps avant la séparation définitive; de sorte que l'une des bactéries filles subit toujours un renversement des pôles, par comparaison avec la bactérie mère. Cette formation du flagellum est intéressante également, en ce qu'elle montre bien qu'il ne résulte pas d'un étirement de la lamelle moyenne gélifiée de la cloison commune aux deux cellules filles.

D'une façon générale, on constate que, lorsque la cellule est sphérique, tantôt elle commence à s'allonger en forme de biscuit, avant de s'étrangler et de se couper, comme dans le *Chromatium*, en deux moitiés qui s'arrondissent en s'isolant (*Micrococcus ureæ*, etc.), ou en restant accolées en file (*Streptococcus*) : par suite, l'étranglement accompagne ou suit de très près le cloisonnement; tantôt les deux moitiés se séparent par une cloison et présentent une forme hémisphérique, en restant accolées plus ou moins longtemps par leur face plane (*Diplococcus meningitis*, etc.); parfois même, cette face interne paraît légèrement concave, de sorte que les deux éléments semblent réniformes (*Micrococcus gonorrheæ*) : ici donc, l'étranglement n'accompagne pas le cloisonnement.

L'aspect lenticulaire de la cloison qui sépare les deux cellules rappelle celui qu'on observe chez les *Spirogyra* et autres Algues chlorophycées, où la désarticulation d'un tronçon de filament commence par le décollement central de la cloison médiane.

Lorsque la cellule est en bâtonnet, elle peut se diviser aussi suivant les deux modes précédents. Si la cloison ne se dédouble pas, les cellules restent unies en filament plus ou moins long; les cloisons de séparation sont parfois si minces qu'il est nécessaire de les colorer ou de contracter le protoplasme pour les apercevoir.

Tandis que les formes arrondies se divisent, comme on l'a vu, suivant les espèces, dans une, deux ou trois directions, les formes plus ou moins allongées ou spiralées ne se divisent qu'en direction transversale. Il est vrai que Metschnikoff a signalé, chez un organisme qu'il considère comme une bactérie, le *Pasteuria ramosa*, une division longitudinale s'opérant d'une façon incomplète et permettant la production de formes ramifiées, lesquelles restent unies en colonies; mais la nature bactérienne de cet organisme reste douteuse.

### 8° SPORULATION

On désigne sous le nom de spores, en général, des cellules spéciales qui, se séparant de la plante mère, peuvent dans certaines conditions germer et reproduire une nouvelle plante. Perty a eu sous les yeux, en 1852, la formation de la spore dans un bacille qu'il appela *Sporonema gracile*; mais cette observation, insuffisante au point de vue biologique, a passé inaperçue. En réalité, c'est Pas-

teur qui, le premier, a caractérisé la spore des Bactéries, en montrant que les corpuscules germes de la flacherie des vers à soie étaient capables de résister pendant longtemps à la dessiccation. Observée ensuite par Cohn dans le *Bacillus subtilis*, par Koch dans le *Bacillus anthracis*, la formation de la spore a été constatée depuis dans nombre de Bactéries.

Les spores apparaissent surtout quand le milieu nutritif est devenu impropre à la croissance, soit par épuisement de quelqu'un des principes nécessaires, soit par accumulation des produits sécrétés par la plante et qui sont nuisibles à son développement.

Toutefois, dans plusieurs cas, comme dans les formes comprises sous le nom de *Bacillus amylobacter*, une partie des cellules donne des spores, tandis que les autres continuent à végéter et à se diviser. De même, chez le *Bacillus mesentericus vulgatus*, les spores apparaissent dans les cultures à 56-58°, au bout de 4 à 5 jours, et, 2 mois plus tard, on retrouve encore dans le même milieu des bacilles en voie de division. Ici, par conséquent, la spore prend naissance comme chez beaucoup de Champignons, ou comme la graine des plantes supérieures, simplement parce qu'elle est une forme de l'évolution du bacille; c'est un puissant moyen de rajeunissement de l'espèce.

Néanmoins, pour montrer que le phénomène dépend ordinairement des conditions de milieu, il suffit de rappeler que le *Bacillus anthracis* ne fait pas de spores dans le sang des animaux vivants, tandis qu'il les produit dans le bouillon de poule, où sa culture est facile; le Bacille de la Jacinthe ne les forme pas non plus dans l'intérieur de la plante vivante, mais seulement dans les liquides de culture.

On a distingué et on distingue encore souvent, d'après leur mode de formation, deux sortes de spores : les *endospores* et les *arthrospores*. Les premières, ou spores ordinaires, sont de beaucoup les plus répandues; elles résultent de la condensation totale ou partielle du contenu cellulaire, autour duquel apparaît une nouvelle membrane, à l'intérieur de la membrane de la cellule mère, qui se détruit ensuite pour mettre la spore en liberté. Les secondes n'ont été rencontrées que chez quelques espèces spéciales, assez différentes des Bactéries ordinaires; elles proviennent de la transformation d'une cellule entière, qui grossit et épaissit sa membrane en formant une sorte de kyste capable de passer, comme les premières, à l'état de vie latente.

1° La formation endosporée est connue chez un assez grand nombre de Bactéries plus ou moins allongées ou spiralées; mais, chez les microcoques, le *Sarcina pulmonum* et le *Micrococcus ochroleucus* sont à peu près les seuls chez lesquels on l'a constatée d'une façon certaine.

Avant l'apparition des spores, les cellules ou articles grossissent et se remplissent de matières de réserve. Parfois elles renferment de la substance amylacée et leur contenu se colore en bleu par l'iode (*Bacillus butyricus*, *Spirillum amyliferum*, *Bacterium Pastorianum* et parfois *Leptothrix buccalis*). Ailleurs, il y a sans doute quelque autre hydrate de carbone destiné surtout à l'élaboration de la membrane.

Le contenu cellulaire peut rester homogène ou devenir granuleux. La sporulation est précédée de la transformation granuleuse dans les *Bacillus anthracis. subtilis*, *sessilis*, *megatherium*, *leptosporus*, etc.; elle ne l'est pas dans les *B. inflatus*, *carotarum*, etc. Tantôt tout le contenu est employé à la formation de la spore (*B. anthracis*, *carotarum*, *leptosporus*, *subtilis*, *tumescens*, etc.);

tantôt il en reste une partie sous forme de granules (*B. megatherium*, *sessilis*, etc.). Parfois même la spore se forme par contraction locale du contenu cellulaire, resté homogène, et atteint sa grosseur définitive sans que le reste du protoplasme disparaisse. La cellule mère, quand il s'agit d'une bactérie mobile, peut continuer à se mouvoir comme si elle ne renfermait pas de spore (*B. de Baryanus*, *Solmsii*, etc.). Dans la généralité des cas, les cellules mobiles cessent leur mouvement au moment de la formation des spores (*B. subtilis*, etc.).

La spore apparaît d'abord comme une tache très petite, d'un gris mat ou foncé, qui devient réfringente et simule une vacuole ou une gouttelette de matière grasse, puis s'entoure d'une membrane propre. Koch avait même pensé que la spore du *B. anthracis* est réellement formée, sous une membrane résistante et une mince couche protoplasmique, d'une gouttelette graisseuse servant de réserve nutritive pour la germination. Mais les dissolvants des matières grasses n'en changent pas l'aspect, et, comme d'autre part les spores sont plus riches en matière azotée que les bacilles ou spirilles, il est plus rationnel d'admettre que la réfringence est due à la condensation spéciale du contenu cellulaire.

Chez quelques espèces, qu'on rangeait jadis dans le genre *Clostridium*, la cellule, au moment de la sporulation, se renfle dans sa partie médiane en forme de fuseau (*Bacillus amylobacter*, *carotarum*, *alvei*, *inflatus*, etc.), parfois aussi à l'une des extrémités (*B. amylobacter*, etc.). Dans ce dernier cas, la cellule avec sa spore ressemble à un petit clou à grosse tête (*Bacillus tetani*) ou à une massue plus ou moins longue (*Vibrio rugula*, *Bacillus Peroniella*, etc.).

En général, il ne se fait qu'une seule spore par cellule ou article; mais parfois il en naît deux (*Bacillus inflatus*, *Dispora caucasica*, etc.), très rarement un nombre supérieur (*Spirillum endoparagogicum*).

La spore mûre, arrondie ou ovoïde, offre une grosseur variable par rapport à la cellule mère. Quand elle est moins large, son enveloppe propre apparaît bien distincte et parfois on y distingue nettement deux couches successives, l'endospore et l'exospore (*Bacillus subtilis*, etc.). La difficulté de colorer les spores et leur résistance si grande à divers agents sont dues en grande partie à l'extrême cohésion de cette enveloppe. Quant à leur contenu, il est ordinairement brillant et incolore, parfois de couleur rose (*Bacillus erythrosporus*) ou légèrement verdâtre (*Bacillus de Baryanus*, *macrosporus*, *limosus*, etc.).

2° Les arthrospores se produisent par transformation totale d'une cellule mère, et non, comme les spores ordinaires, par formation endogène. Le seul exemple bien net est fourni par le *Leuconostoc mesenteroides*. Dans cette bactérie, plusieurs cellules, éparses dans les chapelets sinueux de microcoques, grossissent à un moment donné, épaississent leur membrane et prennent un aspect plus réfringent; elles sont mises en liberté par la dissolution de la masse gélatineuse qui les entoure et résistent à la dessiccation et à la privation de nourriture. Ces cellules sont des kystes analogues à ceux de beaucoup d'Algues bleues. Plusieurs autres Bactéries paraissent aussi former des corps analogues, notamment le *Bacterium Zopfii* à la dernière période de son développement, le *Cladothrix dichotoma*, les *Leptothrix* et *Crenothrix*; mais, sous ce rapport, les données des auteurs ne sont pas toujours justifiées. Cette remarque s'applique à l'opinion de Hueppe sur la formation des arthrospores chez le Spirille du choléra et à celle d'autres observateurs dans divers cas. Il est d'ailleurs difficile, sinon même impossible, chez les Bactéries sphériques, de distinguer morphologiquement les arthrospores des cellules végétatives, et la même remarque s'ap-

plique aux spores endogènes, car il pourrait se faire qu'elles remplissent exactement toute la cellule mère. Le seul criterium est la résistance aux agents physiques et chimiques.

### 9° GERMINATION DES SPORES

La spore germe quand elle trouve un milieu favorable. Tout d'abord elle grossit et perd sa réfringence et son éclat; son exospore se déchire et le contenu sort recouvert par l'endospore, formant une très mince membrane d'enveloppe. L'allongement de la nouvelle cellule a toujours lieu dans le sens du grand axe de la spore quand celle-ci est ovoïde et, par suite, dans la direction même de la cellule mère de la spore. Mais la façon dont s'effectue l'éclosion varie suivant les cas, sans qu'on puisse cependant aujourd'hui en tirer un caractère distinctif constant, comme on l'avait pensé il y a quelque temps.

1° Tantôt l'exospore s'ouvre à l'une des extrémités de la spore ovoïde pour en laisser sortir le contenu. Le jeune bacille est alors coiffé, à l'une de ses extrémités d'une calotte représentant la membrane rompue, qu'il entraîne pendant quelque temps avec lui quand il est mobile; c'est le cas du *Bacillus butyricus*. Il en serait à peu près de même, d'après Prazmowski et Brefeld, dans le *Bacillus anthracis*, bien que d'autres observateurs n'aient pas aperçu la rupture de l'exospore. Il peut se faire aussi que la membrane, grâce à la souplesse qu'elle acquiert au moment de la germination, se distende et reste adhérente au jeune bacille, qui la perce et sort à l'une des extrémités de la spore, comme dans le *Bacillus sessilis*; parfois même, dans cette espèce, la sortie a lieu par les deux extrémités opposées, de sorte que l'exospore adhère comme un manchon à la partie médiane du bâtonnet. Dans le *Bacillus ramosus* de Frænkel, l'exospore se gonfle d'abord, puis la sortie du contenu se produit par l'un ou l'autre des deux modes observés dans le *Bacillus sessilis*.

2° Tantôt l'exospore s'ouvre sur le côté par une fente transversale, perpendiculaire au grand axe de la spore. Le jeune bacille dégage l'une de ses extrémités par cette fente et semble ainsi se diriger perpendiculairement à l'axe; mais ce n'est là qu'une apparence. Le *Bacillus megatherium* est un bon exemple de ce mode de germination. Parfois dans le *Bacillus subtilis*, l'extrémité qui deviendra libre reste quelque temps engagée dans l'une des deux calottes de l'exospore, avant de devenir libre; le bacille se montre alors courbé; parfois même cette extrémité ne se dégageant pas, l'anse formée par le bacille se cloisonne au niveau de la courbure, de façon à donner l'illusion que la spore produit deux bâtonnets parallèles.

3° Tantôt encore le grossissement de la spore s'accompagne de la gélification progressive de l'exospore, qui finit par disparaître sans se rompre. Le contenu s'allonge en un nouveau bacille recouvert par l'endospore (*Bacillus leptosporus*).

4° Enfin, le *Spirillum endoparagogicum* offre un exemple dans lequel la germination des spores a lieu à l'intérieur du filament mère, qui porte alors des spirilles de seconde génération formant autant de rameaux latéraux.

Ces différences morphologiques dans le mode de germination des spores, bien qu'elles n'aient pas toujours semblé absolument constantes, n'en constituent pas moins un caractère important. Elles ont contribué, par exemple, à établir la distinction du *Bacillus anthracis* et du *Bacillus subtilis*, que Buchner confondait

en une seule et même espèce, susceptible d'acquérir ou de perdre, suivant les milieux, ses propriétés pathogènes.

# CHAPITRE II

# BIOLOGIE

## § I. — CONDITIONS EXTÉRIEURES DU DÉVELOPPEMENT

SOMMAIRE : 1° Caractères biologiques distinctifs des Bactéries et des Champignons inférieurs. — 2° Aliment : *A*. Éléments minéraux; recherches de Raulin; — *B*. Substances azotées et hydrocarbonées. Pouvoir électif des microbes; — *C*. Oxygène : 1° Action sur l'état de vie active : aérobies et anaérobies; 2° action sur la formation et sur la vitalité des spores; 3° action sur les propriétés physiologiques. — 3° Influence des agents physiques : *A*. Température : 1° Influence sur l'état végétatif : minimum, optimum, maximum; 2° Influence sur la formation, la germination, et la résistance des spores. — *B*. Lumière : 1° Influence sur l'état de vie active : *a*, cas des Bactéries pourpres; *b*, cas des autres Bactéries; 2° Influence sur les spores; 3° Action des différents rayons du spectre solaire; 4° Modifications de forme et de fonction. — *C*. Pression. — *D*. Électricité. — *E*. Actions mécaniques. — *F*. Agents chimiques.

## § II. — ACTION DES BACTÉRIES SUR LE MILIEU — MANIFESTATIONS VITALES

SOMMAIRE : 1° Décomposition des matières hydrocarbonées et azotées; fermentation et putréfaction. — 2° Sécrétions et excrétions : diastases, toxines, ptomaïnes. — 3° Concurrence vitale : antagonisme, symbiose et association. — 4° Chimiotaxie et phagocytose.

## § I. — CONDITIONS EXTÉRIEURES DU DÉVELOPPEMENT

### 1° CARACTÈRES BIOLOGIQUES DISTINCTIFS DES BACTÉRIES ET DES CHAMPIGNONS INFÉRIEURS

Le rôle capital des Bactéries dans l'économie de la nature découle de l'impossibilité où elles se trouvent, à de rares exceptions près, d'assimiler directement le carbone de l'acide carbonique, comme le font les plantes vertes à la lumière. De là, pour ces êtres, la nécessité d'emprunter leur carbone à des composés organiques préformés qui leur sont fournis par les végétaux ou par les animaux morts ou vivants, à l'égard desquels ils jouent le rôle de saprophytes ou de parasites. Commencée par les animaux, la décomposition des matières organiques élaborées par les plantes à chlorophylle est achevée par les micro-organismes, et ces matières, par une série d'étapes successives auxquelles correspondent des espèces microbiennes différentes, sont finalement ramenées aux combinaisons les plus simples : eau, acide carbonique, ammoniaque ou azote, que la plante verte fera de nouveau rentrer dans la circulation vitale.

Deux faits essentiels dominent l'histoire biologique des Bactéries et des Champignons inférieurs, levures et mucédinées : le premier consiste dans une multiplication extraordinairement active, d'où résulte une rapide consommation

de matières nutritives; le second résulte de ce que, souvent, ces micro-organismes n'utilisent, pour leur développement, qu'une minime partie des substances dont ils provoquent la décomposition.

La levure de bière, par exemple, quand elle vit à l'abri de l'air et fonctionne comme ferment, n'emploie guère pour son propre compte que la centième partie du sucre qu'elle transforme en alcool, acide carbonique et produits accessoires; ses besoins alimentaires, comparés à ceux de l'homme auquel suffit, par jour, un poids de nourriture égal environ à 1/50 du poids du corps, sont à poids égal au moins 250 fois plus grands.

C'est cette puissance destructive à l'égard des substances organiques qui constitue le caractère le plus saillant de la vie d'un grand nombre de micro-organismes.

En raison de l'analogie des propriétés biologiques, nous envisagerons à la fois, dans les pages suivantes, les Bactéries et les Champignons inférieurs.

### 2° ALIMENT

Tout organisme exige, pour vivre et se développer, des aliments azotés, hydrocarbonés et minéraux, un milieu gazeux et une température convenables.

Chez les êtres qui nous occupent, les besoins nutritifs et les conditions de la vie sont loin d'être aussi simples que semblent le comporter au premier abord leur infinie petitesse, la simplicité de leurs formes et de leur organisation, la facilité de leur développement. Nombre d'entre eux exigent un aliment hydrocarboné déterminé, la plupart sont difficiles sur le choix de leur aliment azoté; ils demandent souvent, en fait de sels minéraux, un mélange nutritif complexe; enfin leur sensibilité à l'égard des agents physiques est parfois extrême.

On sait encore que les moindres changements dans la réaction acide ou alcaline du milieu de culture ont une grande influence. Tandis que les moisissures et les levures préfèrent les milieux acides, la plupart des Bactéries ont besoin d'un milieu neutre ou légèrement alcalin; la présence d'un acide en faible proportion suffit souvent pour ralentir ou même supprimer la végétation. Mais cette règle générale souffre aussi des exceptions : la Bactérie du kéfir, le Bacille du lait bleu croissent très bien en présence de l'acide lactique. Inversement, d'autres supportent une alcalinité très prononcée, comme le Micrococque de l'urée, qui végète encore dans un milieu renfermant jusqu'à 13 pour 100 d'ammoniaque. Un grand nombre enfin changent, au cours de leur développement, la réaction primitive du milieu de culture.

Préciser la nature et le rôle de chacun des éléments minéraux organiques ou dans la nutrition d'un micro-organisme est un problème qui n'a encore été abordé avec succès que dans un petit nombre de cas. Ce problème consiste à trouver un milieu de culture, non seulement propre à la vie de l'espèce que l'on étudie, mais encore tel que, dans un temps donné, avec un poids déterminé de substance nutritive, le poids du végétal obtenu atteigne un maximum, supérieur même à celui qu'on obtient dans les milieux naturels en apparence les plus favorables. Pour le résoudre, on s'est adressé de préférence aux levures et aux mucédinées.

**A. Éléments minéraux; recherches de Raulin.** — Pasteur, dans ses recherches sur la levure de bière, avait employé un milieu artificiel, qui ne renfermait, à

côté du sucre, que des sels minéraux purs, de composition connue. Mais ce milieu artificiel était inférieur aux milieux naturels, en ce sens que la levure ne s'y développait pas aussi bien que dans ceux-ci. En tout cas, la voie à suivre était tracée. La question fut résolue par Raulin dans son mémoire classique sur l'*Aspergillus niger* (*Sterigmatocystis nigra*).

Cette mucédinée pousse très facilement sur les fruits ou liqueurs acides, tels que les tranches ou le jus de citron, et l'on pourrait croire que rien ne lui convient mieux que ces milieux. C'est le contraire qui est vrai. Le milieu de culture employé renfermait les substances suivantes :

| | |
|---|---|
| Eau | 1500gr |
| Sucre candi | 70 |
| Acide tartrique | 4 |
| Nitrate d'ammoniaque | 4 |
| Phosphate d'ammoniaque | 0,6 |
| Carbonate de potasse | 0,6 |
| Carbonate de magnésie | 0,4 |
| Sulfate d'ammoniaque | 0,25 |
| — de zinc | 0,07 |
| — de fer | 0,07 |
| Silicate de potasse | 0,07 |

Dans ce liquide nutritif, le sucre est l'aliment hydrocarboné. L'acide tartrique a pour rôle de maintenir l'acidité du liquide et d'empêcher le développement des Bactéries. Lorsque le sucre a complètement disparu, et dans ce cas seulement, l'acide tartrique est brûlé à son tour, comme le sont en général les aliments hydrocarbonés.

On ensemence avec quelques spores d'*Aspergillus*, dans des vases où le liquide occupe une hauteur de 2 à 3 centimètres et dans un air humide et renouvelé, à une température de 35° à 37°. Au bout de 3 jours, le cycle de la végétation est complet et la plante a fructifié; on l'enlève pour un nouveau semis. Les deux récoltes réunies représentent, à l'état sec, un poids de 25 grammes.

Si l'on cherche par quel chiffre se mesure l'utilité de chaque élément, en cultivant la plante dans des liquides privés successivement des substances dont on veut déterminer l'action, on constate que la suppression de la potasse fait descendre la récolte de 25 grammes à 1 gramme, c'est-à-dire à 1/25 de ce qu'elle était, que celle de l'ammoniaque la fait tomber à environ 1/150, celle de l'acide phosphorique à près de 1/200, etc. De sorte que, si l'on représente l'action de la potasse par 25, on aura pour l'action des divers éléments :

| | |
|---|---|
| Ammoniaque | 153 |
| Acide phosphorique | 182 |
| Magnésie | 91 |
| Potasse | 25 |
| Acide sulfurique | 25 |
| Oxyde de zinc | 10 |
| — de fer | 2,7 |
| Silice | 1,4 |

L'un des faits les plus curieux est relatif à l'action du zinc, dont la suppression fait baisser la récolte de 25 grammes à 2gr,5, par conséquent au 1/10 de ce qu'elle est dans le liquide normal. Il s'ensuit qu'une minime quantité d'un métal comme le zinc, qui semble au premier abord n'avoir aucune influence sur la

vie d'une plante, est au contraire capable de produire un poids de végétal 700 fois supérieur au sien; et l'*Aspergillus*, si sensible à l'action du zinc, le puise dans une solution, où il est dilué au 1/50 000!

La suppression du fer produit des résultats du même ordre de grandeur que celle du zinc. Mais son rôle est tout différent : tandis que le zinc entre dans la plante comme élément constitutif de ses tissus, le fer ne paraît agir qu'en détruisant, au fur et à mesure de sa production, un poison sécrété par la plante. Le zinc est un aliment physiologique, le fer est un contrepoison physiologique.

A côté dė ces substances favorables, il en est de nuisibles à des doses infinitésimales. La plante refuse de pousser en présence de 1/500 000 de sublimé et même dans un vase d'argent quand on essaye de l'y cultiver, bien que l'analyse chimique soit impuissante à déceler la moindre trace d'argent dans le liquide de culture.

On voit quels enseignements curieux se dégagent de l'étude de l'alimentation minérale de l'*Aspergillus*. Les autres moisissures, les levures et les Bactéries ne sont pas moins impressionnables que lui. Toutes ont leurs besoins spéciaux, une vie propre et complexe. Telle espèce exige de la chaux, dont l'*Aspergillus* n'a que faire; telle autre du manganèse. Le *Penicillium glaucum*, si voisin de l'*Aspergillus*, pousse bien dans le liquide Raulin, mais il s'y développe encore mieux quand on y ajoute un peu de sulfate de chaux.

Si maintenant, nous plaçant à un point de vue général, nous cherchons à savoir quel est le pouvoir nutritif comparé des principales substances organiques, soit comme source d'azote, soit comme source de carbone, nous nous trouvons en face de nombreuses inconnues. On a bien constaté que, pour les composés organiques azotés et hydrocarbonés, le pouvoir nutritif est jusqu'à un certain point en rapport avec la composition et la structure moléculaire. Mais c'est presque chose vaine de vouloir, à l'exemple de certains auteurs, établir sur des considérations de ce genre une échelle des propriétés nutritives applicable à l'ensemble des micro-organismes. Contentons-nous donc de mentionner quelques données générales, d'abord sur la nutrition azotée, ensuite sur la nutrition hydrocarbonée.

B. **Substances azotées et substances hydrocarbonées.** — Les substances nutritives azotées les plus favorables sont avant tout les albumines solubles et les peptones. Puis viennent les suivantes : urée, leucine, asparagine, acétamide, oxamide, sels de méthyl- et éthylamine, sels ammoniacaux (chlorhydrate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, succinate, tartrate, etc.).

Comme les plantes vertes, les Champignons peuvent aussi prendre leur azote aux nitrates, mais parfois ils préfèrent les sels ammoniacaux. Laurent a constaté que l'*Aspergillus glaucus* se développe beaucoup plus vite en présence des nitrates que des sels ammoniacaux; mais l'*Aspergillus niger* préfère ces derniers. Le *Penicillium glaucum* emprunte également bien son azote aux deux sortes de sels.

Les aliments azotés des moisissures conviennent également aux levures; mais la valeur nutritive de l'un d'eux considéré en particulier n'est pas la même pour toutes les espèces. A l'inverse des autres levures, le *Saccharomyces octosporus*, par exemple, se nourrit difficilement de peptone. En général, les levures préfèrent les sels ammoniacaux aux nitrates; elles n'assimilent pas l'azote des nitrites, qui semblent même plutôt vénéneux. Mais, quand les sels ammoniacaux consti-

tuent exclusivement et d'une manière continue la source d'azote, elles paraissent dégénérer; leur contenu cellulaire devient plus riche en graisse et plus pauvre en azote.

Pour les Bactéries, ce sont aussi les albumines diffusibles qui forment la meilleure source d'azote. Toutefois, les besoins des diverses espèces, prises isolément, sont encore beaucoup plus variables que ceux des moisissures et des levures. Comme celles-ci, elles assimilent les sels ammoniacaux et les nitrates. Ces derniers sont réduits à l'état de nitrites, puis d'ammoniaque, ainsi qu'on l'a souvent constaté dans les fermentations anaérobies qui dégagent de l'hydrogène. Plusieurs Bactéries pathogènes aérobies possèdent aussi cette propriété réductrice, par exemple le microbe du choléra des poules, du charbon, etc.; mais leur action sous ce rapport est faible, et il s'agit probablement d'un phénomène secondaire en rapport avec une insuffisance d'oxygène.

Il existe également, comme on sait, un groupe de Bactéries vivant dans les tubercules radicaux des Légumineuses et possédant le pouvoir de fixer l'azote atmosphérique. On reviendra ultérieurement sur cette curieuse propriété.

En recherchant par une méthode purement empirique la valeur de diverses substances comme source de carbone, Nægeli les avait classées dans l'ordre suivant : 1° sucres; 2° mannite, glycérine et leucine; 3° acides tartrique, citrique, succinique, asparagine; 4° acide acétique, alcool éthylique; 5° acide benzoïque, salicylique, etc. Mais, comme cette valeur change suivant la nature de la source d'azote, il a ensuite associé ou choisi de la façon qui suit les substances devant fournir le carbone et l'azote : 1° albumine (peptone) et sucre; 2° leucine et sucre; 3° tartrate d'ammoniaque, ou chlorhydrate d'ammoniaque et sucre; 4° albumine (peptone); 5° leucine; 6° tartrate d'ammoniaque, succinate d'ammoniaque, asparagine; 7° acétate d'ammoniaque.

Toutefois, ces données sont loin d'être applicables à toutes les espèces de Bactéries; elles n'indiquent nullement, pour chacune d'elles, l'ordre des éléments nutritifs les plus favorables.

D'ailleurs, ainsi que Duclaux l'a constaté, la valeur d'un aliment n'est pas chose absolue, mais relative aux conditions dans lesquelles se trouve la plante. L'étude de l'*Aspergillus*, notamment, lui a montré qu'il y a des aliments de croissance, d'âge mûr, de réserve, des aliments de fonction qui ne sont utiles qu'à une certaine période du développement de la plante et pour certaines de ses cellules. Wasserzug a vu que, dans un milieu nutritif contenant du saccharose, certaines moisissures développent leur appareil végétatif sans toucher au sucre; puis, au moment où elles produisent leurs spores, et seulement à ce moment, elles sécrètent de l'invertine pour dédoubler le saccharose, qui sert alors à la formation des cellules reproductrices. Des faits du même genre se retrouvent fréquemment chez les plantes supérieures, où certaines réserves ne sont employées qu'à une certaine période et dans un but déterminé. D'autres moisissures au contraire, telles que l'*Aspergillus* et le *Penicillium*, utilisent le saccharose dès le début de leur développement.

Chaque organisme doit donc être l'objet d'une étude particulière, et les résultats n'ont de valeur que pour le cas spécial que l'on envisage. A côté d'espèces très délicates sur le choix des aliments il en est d'autres qui sont beaucoup moins difficiles et facilement polyphages. Laurent a montré, par exemple, que la levure de bière peut emprunter sa matière organique à des substances beau-

coup plus nombreuses et variées qu'on ne l'avait pensé, telles que divers sucres, des composés hydrocarbonés susceptibles de se transformer en sucres par hydratation (glycogène, dextrine, empois d'amidon), des glucosides (salicine, coniférine, amygdaline, etc.), la gomme arabique, la gélose, divers alcools polyatomiques, divers acides libres ou à l'état de sels (acétique, butyrique, malonique, succinique, tartrique, malique, etc.), des amides (asparagine, etc.), et même certains alcaloïdes.

***Pouvoir électif des microbes.*** — Il est à remarquer aussi que la valeur nutritive d'une substance déterminée peut changer, à l'égard d'un même organisme, suivant la proportion des autres substances alimentaires qui l'accompagnent. Il résulte, en effet, des observations de Pfeffer, que, si l'*Aspergillus niger* se trouve en présence d'un mélange de dextrose et de glycérine dans lequel le premier prédomine, il ne touche pas à la glycérine. C'est ce qui arrive quand il y a 8 pour 100 de dextrose et 1 pour 100 de glycérine; car, pour l'espèce en question, la dextrose est un bon aliment, tandis que la glycérine en est un médiocre. Mais, si les proportions sont de 4 pour 100 de dextrose et de 2 pour 100 de glycérine, cette dernière est partiellement utilisée. Il peut donc s'établir une compensation entre la mauvaise qualité et la quantité d'un aliment. Le *Penicillium glaucum* fait moins de différence, car, dans un mélange de 8 pour 100 de dextrose et de 1 pour 100 de glycérine, environ 40 pour 100 de celle-ci disparaissent.

Que deux espèces, même voisines, ne se comportent pas de la même façon à l'égard d'une même substance, la chose n'a plus lieu maintenant de nous étonner. Bejerinck en a donné des exemples pour les levures, parmi lesquelles les unes font fermenter, les autres ne font pas fermenter tel ou tel sucre, attaquent ou n'attaquent pas la dextrine, la glycérine. Mais, que deux variétés d'une même espèce puissent offrir de semblables différences, le fait doit paraître plus surprenant. Il semble pourtant en être ainsi pour le Pneumocoque de Friedlander. Frankland et ses élèves avaient constaté que ce microbe fait fermenter les solutions de glucose, saccharose, lactose, maltose, raffinose, dextrine et mannite, mais reste sans action sur la glycérine et la dulcite. En étudiant la même espèce provenant d'une autre origine, Grimbert a reconnu que, non seulement le microbe attaque les sucres qu'on vient de citer, mais aussi et très énergiquement la glycérine. Avec ce microbe, on remarque un rapport manifeste entre la fonction chimique ou la formule de constitution des hydrates de carbone employés et les produits de leur décomposition : l'acide lactique gauche a été fourni seulement par les hydrates de carbone possédant une fonction alcool (à l'exception de la dulcite), quel que soit le nombre de leurs atomes de carbone; les saccharoses ont donné un mélange d'acide lactique et d'acide succinique; les hydrates de carbone d'un poids moléculaire plus élevé, amidon et dextrine, ont donné seulement de l'acide succinique.

Il existerait donc au moins deux Pneumobacilles de Friedlander, morphologiquement semblables, mais différant profondément entre eux par leurs actions fermentatives. En fait, il ne manque pas de raisons pour admettre qu'une différence de nutrition peut provenir d'une adaptation progressive.

A l'égard de deux composés formés des mêmes éléments combinés dans les mêmes proportions, un microbe donné pourra manifester sa préférence pour l'un ou l'autre de ces composés, s'il y a quelque différence dans la structure molé-

[*L. GUIGNARD.*]

culaire. On sait, en effet, que Pasteur a réussi à séparer l'un de l'autre les acides tartriques droit et gauche, formant l'acide racémique, à l'aide du *Penicillium* et de certaines Bactéries qui détruisent le premier avant de s'attaquer au second, possédant en quelque sorte la faculté de discerner entre ces deux corps isomères.

Cette notion fondamentale a pris depuis lors des développements importants et le pouvoir électif des micro-organismes est devenu un puissant auxiliaire dans les recherches stéréochimiques. Le Bel a pu dédoubler des alcools secondaires inactifs et obtenir l'alcool amylique secondaire gauche, l'alcool butylique secondaire gauche. Bremer a reconnu que les acides maliques inactifs sont dédoublables; Frankland a démontré, grâce au *Bacillus ethaceticus*, la présence, dans l'acide glycérique, de deux corps prévus par la théorie; le microbe consomme la totalité des molécules dextrogyres et laisse intactes les molécules lévogyres. L'acide lactique inactif de fermentation a de même été dédoublé par Linossier avec le *Penicillium*, par Péré avec le *Bacillus coli communis*, par Frankland avec d'autres Bactéries. On sait encore que, parmi les sucres obtenus par E. Fischer, la fructose est inactive, mais formée de deux lévuloses, dont l'une est lévogyre et semblable à celle qui existe dans les végétaux, l'autre dextrogyre, de création nouvelle. Or, la levure de bière n'attaque que la première, comme si, dans sa préférence pour le sucre fabriqué par la nature, elle était guidée par ses propriétés héréditaires! On voit ainsi que le pouvoir rotatoire d'une substance exerce une action sur sa qualité alimentaire.

Il n'est pas moins curieux de constater que, parmi les sucres si bien étudiés par E. Fischer, paraissent seuls capables de fermenter, en présence des levures, ceux qui contiennent 3, 6 ou 9 atomes de carbone; les autres, qui en possèdent 5, 7 ou 8, peuvent cependant devenir la proie des Bactéries, puisque aucun d'eux ne saurait échapper à leur action destructive.

L'ensemble des faits qui précèdent suffit pour donner un aperçu de la complexité du problème de la nutrition sous le rapport des aliments azotés, hydrocarbonés et minéraux. Ajoutons seulement que, pour les Bactéries en particulier, le substratum nutritif ne doit parfois varier que dans des limites restreintes. Les plus sensibles à cet égard sont principalement les espèces pathogènes, qui vivent souvent en parasites sur un hôte déterminé et dédaignent tout autre substratum nutritif vivant ou mort (Bacille de la lèpre, Spirille de la fièvre récurrente, etc.), ou bien exigent pour leur développement tout au moins du sérum ou des mélanges avec albumine soluble ou peptone. Le plus grand contraste existe entre ces espèces et celles décrites par Bolton (*Bacillus erythrosporus*, *Micrococcus aquatilis*, etc.), qui trouvent dans l'eau distillée assez d'éléments nutritifs pour se multiplier d'une façon surprenante.

C. Oxygène : 1° ***Action sur l'état de vie active : aérobies et anaérobies.*** — Si tous les êtres vivants ont besoin d'oxygène pour vivre, les micro-organismes présentent cette remarquable propriété, que les uns l'empruntent à l'air, les autres à un composé oxygéné dont ils provoquent la décomposition. De là, au point de vue biologique, la distinction fondamentale, établie par Pasteur entre les *aérobies* et les *anaérobies*.

Que l'on sème, par exemple, dans du lait coloré en bleu par du carmin d'indigo, quelques Bactéries communes de l'air ou de l'eau, on verra le liquide se décolorer à mesure qu'elles se développeront; le carmin d'indigo est réduit

par les Bactéries qui lui prennent son oxygène. Agité à l'air, le liquide reprend sa coloration bleue. C'est ce même besoin d'oxygène qui détermine la formation du voile qu'on observe à la surface des cultures de divers microbes.

On connaît l'élégante expérience par laquelle Engelmann a mis en évidence l'action des plus faibles quantités d'oxygène sur les Bactéries aérobies. Si, dans une goutte d'eau privée d'air et contenant des cellules vertes, par exemple un filament de Conferve ou de Cladophore, on introduit diverses Bactéries mobiles, telles que le *Bacillus subtilis*, le *Proteus vulgaris*, on verra bientôt, en éclairant la préparation pour que l'action chlorophyllienne se produise, les Bactéries s'animer d'un mouvement très vif et se rassembler tout autour des cellules vertes pour absorber l'oxygène à mesure qu'il se produit. Si, de plus, on fait tomber sur le filament vert un spectre microscopique obtenu à l'aide d'un petit prisme, on remarquera que les Bactéries se localisent et s'accumulent autour du filament, en deux endroits qui correspondent aux deux principales bandes d'absorption de la chlorophylle. Leur groupement dessine à l'œil la courbe qui relie la production de l'oxygène à la réfrangibilité des rayons du spectre.

A côté de ces espèces, qui vont pour ainsi dire à la recherche de l'oxygène libre, il en est d'autres qui s'éloignent des points où l'oxygène se trouve en abondance. Tel est le cas de certains spirilles, dont la fuite devant l'oxygène se ralentit à mesure qu'on abaisse la proportion de ce gaz. Bejerinck a montré comment, avec un dispositif très simple, on peut se rendre compte au microscope, grâce à la place qu'elles viennent occuper dans la préparation, du besoin d'oxygène plus ou moins grand des diverses espèces de Bactéries.

Nous voyons déjà de la sorte qu'il y a des transitions entre les Bactéries avides d'oxygène libre et celles qui ne peuvent vivre à son contact.

Effectivement, entre les *aérobies* qui ont besoin d'oxygène libre (Bacille du choléra des poules, du charbon, *Bacillus subtilis*, *aerophilus*, *cyanogenus*, etc.) et les *anaérobies vrais*, dont le développement est arrêté par l'oxygène (Vibrion septique, butyrique, Bacille de l'œdème malin, etc.), il y a des intermédiaires, des *anaérobies facultatifs*, parmi lesquels se rencontrent un grand nombre d'espèces pathogènes (Vibrion du choléra, Bacille typhique, Bacille de la pneumonie, du rouget du porc, de la septicémie des souris, Staphylocoque et Streptocoque pyogènes, etc.).

Le fait d'une vie pouvant se passer sans air, à l'abri de toute trace d'oxygène libre, vérifié d'abord par Nencki, Prazmowski, Nægeli, etc., a été, récemment encore, pleinement confirmé par Bejerinck à l'aide des méthodes les plus sensibles dont la chimie dispose. Les discussions byzantines qu'on avait soulevées sur la question de savoir si les anaérobies peuvent réellement vivre sans la moindre trace d'oxygène libre n'ont pas avancé la science, et, alors même que la question eût été résolue négativement, la fonction anaérobie n'eût rien perdu de son importance. Cette fonction, c'est la propriété de déterminer la fermentation.

En montrant comment la levure de bière, semblable aux autres végétaux pendant sa vie aérobie, peut se passer d'air pendant sa vie anaérobie, mais alors fait fermenter le sucre au lieu de le brûler complètement, Pasteur a magistralement établi les relations qui existent entre la vie sans air et la fermentation.

Dans sa vie aérobie, la levure consomme l'oxygène à l'état libre et se mul-

tiplie activement, brûlant le sucre sans former, pour ainsi dire, d'alcool. Dans sa vie anaérobie, au contraire, l'absence d'oxygène gazeux rend la végétation plus pénible et oblige la levure à prendre son oxygène au sucre, qu'elle transforme alors en alcool et acide carbonique.

Dans un cas comme dans l'autre, la levure a besoin, de même que toute cellule vivante, pour vivre et se développer, de trouver une source d'énergie. Quand elle est exposée au libre contact de l'air, la source de cette énergie réside dans la combustion respiratoire de la matière sucrée, qui fournit la chaleur nécessaire. Mais, quand la levure est submergée, cette source d'énergie fait défaut, et cependant les besoins de la cellule restent les mêmes. Alors un nouveau phénomène apparaît : la levure prend au sucre l'oxygène dont elle a besoin, en même temps qu'elle le dédouble en alcool et acide carbonique, avec dégagement de chaleur. Toutefois, cette chaleur est bien moins abondante que celle que fournit la combustion complète du sucre quand la levure vit à l'air libre; elle n'en représente guère que la dixième partie. Il en résulte que la levure est obligée de détruire 10 fois plus de sucre pour produire le même effet. C'est là la source de ce qu'on a appelé le caractère ferment, c'est-à-dire la disproportion entre la matière morte transformée et le poids de matière vivante entrée en action. « Pour employer une comparaison vulgaire, dit Duclaux, il y a entre les ferments anaérobies et les cellules aérobies la différence qu'il y a entre deux machines à vapeur identiques, dont l'une utilise bien et l'autre mal son combustible. Cette dernière en consomme vingt, trente fois plus que l'autre pour suffire au même fonctionnement. »

Cette disproportion entre la cause et l'effet, dont la levure de bière offre un si bel exemple, est le caractère le plus saillant des fermentations.

Mais la vie anaérobie n'est pas l'apanage exclusif des Bactéries et des levures. Si, comme on vient de le voir, elle est la conséquence de la nutrition des cellules dans des conditions spéciales, on peut concevoir que, dans les mêmes conditions, des organismes plus élevés, et même les plantes supérieures, puissent manifester les mêmes phénomènes.

L'*Aspergillus* et le *Penicillium*, se développant normalement à la surface d'un liquide sucré, brûlent simplement le sucre à l'aide de l'oxygène de l'air. Mais, quand on les immerge dans le liquide, ils scindent le sucre en alcool, acide carbonique et produits accessoires, comme le font les levures. Toutefois, ces espèces s'adaptent difficilement à ce nouveau genre d'existence.

Au contraire, certains *Mucor*, et surtout les *M. racemosus*, *circinelloides*, *spinosus*, résistent beaucoup mieux à la privation d'oxygène libre. Dans l'intérieur du liquide, le thalle filamenteux de la plante s'émiette; les fragments prennent la forme de chapelets faciles à dissocier; leurs cellules, devenant libres, ressemblent à celles des levures et bourgeonnent comme ces dernières en déterminant la fermentation. Avec le *Mucor circinelloides*, cultivé de la sorte dans le moût de bière, la fermentation est aussi active qu'avec la levure ordinaire.

Cette remarquable propriété que possède le protoplasme d'agir comme ferment et par suite comme agent de décomposition à l'égard des substances qui peuvent lui fournir l'élément indispensable à la respiration et à la production de l'énergie nécessaire à la vie, nous la retrouvons encore chez les végétaux phanérogames. Un fruit sucré (raisin, pomme, cerise, etc.), placé dans une atmosphère d'azote ou d'acide carbonique, fournit également de l'alcool. Le phénomène n'a pas pour cause la destruction plus ou moins rapide qui frappe tôt ou tard ces

organes, mais bien la respiration dite intra-moléculaire; car si l'on asphyxie subitement des plantes entières avec l'acide carbonique ou l'azote, elles se comportent comme les fruits et les tubercules et continuent ensuite à vivre de leur vie normale quand on les ramène à l'air libre.

Des faits du même genre doivent se rencontrer dans quelques organes durant la vie normale des animaux. A. Gautier pense que les produits normaux du dédoublement des matières albuminoïdes sont dus à des actions réductrices en rapport avec un fonctionnement anaérobie de certains tissus de l'économie animale.

Une chaîne continue réunit ainsi les organismes en apparence les plus dissemblables : ils ne se distinguent les uns des autres que parce qu'ils manifestent, à des degrés divers, les deux aspects fondamentaux de la vie avec air et de la vie sans air. Les mots aérobie et anaérobie n'expriment donc pas des propriétés opposées, ils indiquent simplement des degrés aussi éloignés que possible d'un phénomène identique. Lorsque les Bactéries ne possèdent pas la faculté de provoquer la fermentation, ou lorsqu'elles vivent accidentellement dans des conditions telles qu'il n'y a pas de fermentation possible, alors l'oxygène libre leur est absolument nécessaire. C'est donc, en définitive, l'oxygène qui est la source de l'énergie dont la cellule bactérienne a besoin pour les phénomènes d'assimilation et d'accroissement.

On sait avec quelle rapidité peut se faire la multiplication des cellules. La respiration est alors très active et la formation d'acide carbonique abondante. Le dégagement de calorique, déjà sensible pendant la fermentation du sucre sous l'influence de la levure, peut devenir beaucoup plus appréciable encore dans d'autres circonstances, chez certaines Bactéries qu'on peut appeler « thermogènes ». La fermentation du tabac, dont les Bactéries sont les agents, s'accompagne d'une assez forte élévation de température. Chacun sait de même que, parfois, cette dernière est telle dans les lignites, les meules de foin, les balles de coton, qu'une inflammation spontanée peut s'ensuivre. En expérimentant sur quelques livres de poussières et déchets de coton, arrosés d'une fois et demie leur poids d'eau, F. Cohn a constaté que la température peut atteindre 67°, après vingt-quatre à trente-six heures. Il se dégage une odeur pénétrante de triméthylamine; la masse en fermentation devient brunâtre, plus ou moins semblable à une matière humique. Les agents de cette fermentation sont des microcoques essentiellement aérobies; la stérilisation empêche le phénomène, qui n'est, en somme, que la conséquence d'une puissante oxydation. Les fourrages ensilés peuvent offrir des faits du même genre.

2° ***Action sur la formation et la vitalité des spores.*** — Chez les Champignons et les levures, l'oxygène libre est également nécessaire à la formation des spores. Il en est de même pour les Bactéries aérobies. Si l'espèce est mobile, le mouvement peut continuer, comme on l'a vu à propos des cils, jusqu'à ce que la sporulation soit achevée; souvent aussi il cesse au début. Chez les Bactéries anaérobies, la spore ne se forme qu'à l'abri de l'oxygène de l'air, et le mouvement persiste pendant son développement.

Au contact de l'air et en milieu liquide, les levures et les Bactéries sans spores conservent leur vitalité pendant un laps de temps qui varie suivant les espèces et, pour une même espèce, suivant les conditions extérieures. A l'influence de l'oxygène vient s'ajouter celle de la lumière, de la température,

[*L. GUIGNARD.*]

de la dessiccation, etc. Parmi les espèces les plus résistantes, on peut citer le *Micrococcus prodigiosus*, dont on ne connaît d'ailleurs pas les spores.

Il va sans dire que la vitalité des spores est beaucoup plus grande. Au contact de l'air et à l'état sec, elle dépend, chez les espèces aérobies, de nombreux facteurs; mais on peut dire qu'elle est moindre qu'à l'abri de l'air. Duclaux a vu des spores conservées dans cette dernière condition qui germaient encore après un quart de siècle, et ce laps de temps peut certainement être dépassé. Nécessaire à la vie active, l'accès de l'oxygène détermine dans la spore une combustion lente qui vient hâter la mort.

3° ***Actions sur les propriétés physiologiques.*** — Cette action comburante de l'oxygène, qui finit par tuer la spore, s'exerce également, et d'une façon plus marquée, sur le microbe aérobie à l'état végétatif, quand ce microbe reste au libre contact de l'air après avoir épuisé sa provision de nourriture. Alors c'est sur la substance même du microbe que l'oxygène porte son action. La respiration lente, mais continue, en l'absence de matière alimentaire, produit l'affaiblissement de la vitalité et par suite des propriétés physiologiques.

Le rôle de l'oxygène dans cet affaiblissement graduel de l'organisme, Pasteur l'a mis en évidence, en 1880, par sa mémorable découverte de l'atténuation des microbes. Il a vu que, dans les cultures au contact de l'air, le microbe du choléra des poules perd graduellement sa virulence. Quand il a transformé la masse alimentaire présente, il continue encore à respirer, mais moins activement, et il ne tarde pas à périr, car il ne fait pas de spores. Or, cette respiration lente, alors que la nutrition est arrêtée faute d'aliments, brûle les matériaux de l'être vivant et l'affaiblit peu à peu. Ce qui le prouve, c'est que la culture mise en tube clos, en présence d'une proportion d'oxygène faible et limitée, conserve sa virulence pendant de longs mois.

La même influence de l'air se retrouve pour le microbe du charbon. Mais ici une difficulté se présente pour obtenir un bacille atténué. Ce bacille, en effet, donne facilement des spores, qui le soustraient à l'action atténuatrice de l'air, puisqu'elles sont, comme on sait, presque insensibles à l'influence des agents extérieurs. Il faut donc l'empêcher de les former. On y parvient, en même temps qu'on lui fait perdre peu à peu sa virulence, par l'action d'une température de 42°,5. Portés dans de nouveaux milieux de culture, les bacilles se multiplient en conservant les degrés d'atténuation divers auxquels on les a pris; et, chose très importante, ces cultures à 42°,5 fournissent, quand on les place à la température de 37°, des spores qui fixent pour longtemps la virulence atténuée des bacilles dont ils proviennent.

La température, on le verra plus loin, joue un rôle dans l'atténuation; mais c'est à la lenteur de l'action atténuatrice de l'oxygène, qui donne au microbe le temps de se plier aux nouvelles conditions d'existence, qu'il faut rapporter la propriété remarquable qu'il acquiert de transmettre ses facultés acquises à ses descendants. On pourrait croire que l'on a créé ainsi des espèces nouvelles, mais ce serait aller trop loin; les générations successives ne sont pas exactement semblables au point de vue de la virulence; même quand elle se transmet par hérédité, la virulence varie et n'est pas absolument immuable.

### 3° INFLUENCE DES AGENTS PHYSIQUES

A. **Température.** — La végétation est dans un rapport immédiat avec la température extérieure; elle n'est possible qu'entre certaines limites extrêmes, et il existe une température moyenne déterminée où elle atteint sa plus grande énergie. Quand on dépasse l'une des deux limites extrêmes, la vie est suspendue; mais, au delà de ces limites, les écarts de température qui la suppriment peuvent être bien différents, et, pour les micro-organismes surtout, l'arrêt de développement est loin d'être synonyme de mort.

L'expérience journalière fait comprendre que ces diverses conditions varient suivant l'espèce considérée, suivant la période de son développement, suivant la nature et la composition du milieu extérieur. Sans insister ici sur ces variations, contentons-nous de rappeler les principaux faits concernant l'action de la température, suivant que les Bactéries sont à l'état végétatif ou à l'état de spore.

1° ***Influence sur l'état végétatif : minimum, maximum, optimum.*** — On connaît des Bactéries chez lesquelles la multiplication peut se faire à 0°; elles appartiennent au groupe des microbes lumineux. Le *Bacterium phosphorescens*, observé d'abord par Forster, se cultive et luit presque également bien entre 0° et 20°; il croît presque aussi rapidement dans la glace fondante qu'à cette dernière température. A 30°, il cesse d'être lumineux et succombe après un séjour de quelques heures entre 35° et 37°. A. Fischer a découvert ensuite dans le port de Kiel toute une série d'espèces adaptées à vivre à 0°; par contre, un bacille lumineux de la mer des Indes exige un minimum de 15°. Les faits de ce genre ne manquent pas d'intérêt pratique; ils montrent que la réfrigération peut n'exercer, dans certains cas, qu'une influence restreinte sur la putréfaction.

Dans la plupart des cas, les exigences des microbes à l'égard de la chaleur sont tout autres.

Pour les espèces non parasites, les limites entre lesquelles la végétation est possible sont assez étendues. Le *Bacillus subtilis*, d'après Brefeld, croît entre 6° et 50°; l'optimum de température est situé vers 30°. Le groupe du *Bacterium termo* de Cohn se développe entre 5° et 40°; son optimum, suivant Eidam, est entre 30° et 35°. Le *Bacillus butyricus*, cultivé dans la glycérine, présente, selon Fitz, son optimum vers 40° et son maximum vers 45°.

Parmi les espèces parasites, celles qui ont leur siège dans le corps de l'homme ou des mammifères exigent une température se rapprochant de celle de leur hôte. Koch assigne, comme limites extrêmes, au Bacille de la tuberculose 28° et 42°, et comme optimum 37-38°. Le Pneumocoque de Fraenkel a son minimum à 24°, son maximum à 41°, son optimum à 35°. Mais des variations se produisent suivant les milieux : par exemple le *Bacillus anthracis*, cultivé sur pomme de terre, présente un minimum vers 15°, un maximum vers 45° et un optimum entre 20° et 25°, tandis que son optimum est vers 35° dans le bouillon de poule, vers 40° dans le sang d'un rongeur. Le Spirille du choléra végète déjà sur gélatine vers 16°, tandis que, sur la pomme de terre, c'est seulement à 30°.

Entre la température la plus favorable pour les saprophytes de l'air, de l'eau, du sol, etc., et celle qui convient le mieux aux parasites, il y a en général un écart assez voisin de 10°. Il existe aussi, naturellement, de nombreux intermé-

diaires, parmi lesquels on peut citer les microbes de la suppuration (Staphylocoque, Streptocoque, etc.).

Parmi les Mucédinées, le *Penicillium glaucum* végète entre 2°,5 et 43°; l'optimum est voisin de 20°. Pour l'*Aspergillus glaucus*, l'optimum est compris entre 10° à 12°; pour l'*A. niger*, il s'élève à 34° ou 35°; pour l'*A. fumigatus*, vers 40°.

Les levures ont leur optimum vers 25° à 30°; le minimum peut descendre à 0°, et le maximum atteindre 53°.

Quoique le plus grand nombre des Bactéries cesse de se développer vers 50° et succombent vers 60°, après un temps variable, il en est pourtant qui vivent à des températures plus élevées. C'est un fait depuis longtemps connu que certaines eaux thermales, telles que celles de Plombières et de Carlsbad, renferment des Oscillaires qui pullulent à 50°. L. Olivier a signalé, dans les sources chaudes de Cauterets, des organismes se multipliant au delà de 65°; Certes et Garrigou ont trouvé des bacilles dans une source de Luchon à 64°; Van Tieghem a décrit également un bacille pouvant, dans un liquide neutre, croître et former ses spores à 74°. J. Karlinski a étudié deux espèces de sources sulfureuses, qui se développent au-dessus de 50° et dont l'une forme des spores qui résistent pendant 4 heures à 100°, en présence de la vapeur d'eau. Le *Bacillus thermophilus* de Miquel se trouve dans l'eau, le sol, les eaux d'égout; il végète activement entre 65° et 70°; sur gélatine, il commence à pousser à 42° et cesse un peu au-dessus de 72°. Dans le bouillon neutralisé, à 69° et 70°, il fournit des filaments, des pellicules et des spores.

Globig a pu isoler, dans la terre de jardin, une trentaine d'espèces qui se développaient de 50° à 70°; toutes étaient des bacilles non pathogènes et donnaient facilement des spores. Cultivées sur pomme de terre, certaines espèces, qui poussaient à 50°, ne poussaient plus à 60°; mais, à cette dernière température, des espèces nouvelles apparaissent, puis leur nombre diminue peu à peu et, au-dessus de 70°, toute végétation disparaît. Les Bactéries thermophiles se rencontrent aussi bien dans les régions les plus froides que sous l'équateur. Globig suppose que l'insolation des couches superficielles du sol est assez puissante, tout au moins pendant quelque temps, pour leur permettre de se développer. Il est possible aussi que la source calorifique qu'elles utilisent provienne des phénomènes chimiques dont le sol est le siège, bien que le thermomètre soit impuissant à traduire les températures produites dans les fines particules du sol.

Plus récemment, Lydia Rabinowitsch a reconnu que les Bactéries thermophiles sont plus répandues qu'on ne l'avait pensé. On en trouve, en effet, dans les poussières de l'air, dans le sol, dans l'eau de rivière, dans le fumier, etc. Elle a constaté ce fait curieux, qu'elles peuvent pulluler entre 34° et 44° sur agar et dans le bouillon, quand elles vivent en anaérobies. On s'explique dès lors leur abondant développement dans le tube digestif de l'homme et des animaux à sang chaud, où leur présence a été mise en évidence. Leur développement aérobie peut se faire encore vers 36°, mais il est alors très faible; sur pomme de terre, il ne commence qu'à 50°.

Les spores de ces Bactéries thermophiles sont très résistantes; elles peuvent donner d'abondantes colonies après un chauffage de 5 à 6 heures dans la vapeur d'eau à 100°.

Si nous recherchons maintenant l'action des températures extrêmes, nous

verrons que la résistance à la chaleur est toute différente de celle qu'on observe à l'égard du froid. Dès qu'on dépasse l'optimum de température, ne fût-ce que de quelques degrés, pour certaines espèces, le microbe souffre, et, si l'on insiste, il périt. On atteint alors la zone des températures mortelles, dans laquelle la durée du chauffage a une grande importance, car elle supplée à l'insuffisance de la température pour amener la mort. Chacun sait, d'autre part, que le chauffage à sec doit toujours être fait à plus haute température ou pendant plus longtemps que le chauffage à l'état humide.

La nature du liquide a aussi une grande influence, ainsi qu'en témoignent, par exemple, les résultats suivants obtenus par Duclaux avec divers *Tyrothrix* trouvés dans le fromage. Cultivé dans un liquide neutre et chauffé dès les premières heures de son développement pendant une minute, le *Tyrothrix tenuis* ne périt qu'entre 90° et 95°; au bout de 24 heures, le liquide étant devenu faiblement alcalin, il peut supporter 100° sans périr. L'optimum de cette espèce n'est pourtant compris qu'entre 25° et 35°. Le *Tyrothrix filiformis* supporte également dans le lait, liquide neutre, une température de 100° pendant une minute; mais il est tué si la réaction du liquide est acide.

Ces espèces comptent d'ailleurs au nombre des Bactéries les plus résistantes à l'état végétatif. Beaucoup périssent, en effet, après un chauffage de dix minutes entre 50° et 65°, c'est-à-dire à une température relativement peu élevée; il en est ainsi pour la plupart des espèces pathogènes.

Tout autre est l'influence du froid sur l'ensemble de ces micro-organismes, car, s'il arrête leur développement, il ne parvient pas toujours à les tuer.

On peut remarquer d'abord que les alternatives de congélation et de décongélation sont beaucoup plus nocives, d'une façon générale, qu'une congélation unique, continue. La raison en est facile à comprendre.

Dans ses expériences relatives à la génération spontanée, Pasteur avait annoncé que certaines espèces peuvent résister à un froid de — 30°. Frisch a trouvé beaucoup de Bactéries vivantes après une heure de séjour à des températures comprises entre — 50° et — 87°,5. En soumettant progressivement à un refroidissement de — 130°, maintenu pendant 20 heures, des œufs d'Invertébrés, des graines, des microbes en végétation dans du bouillon (*Bacillus subtilis*, *B. Ulna*, *Micrococcus luteus*) et des spores de *Bacillus anthracis*, Pictet et Yung ne sont pas arrivés à tuer complètement ces organismes; mais du sang charbonneux, ne renfermant que des bacilles, était resté stérile après le refroidissement. Plus récemment, en opérant sur une trentaine d'espèces microbiennes différentes, à l'état végétatif ou sporulé, Pictet a pu abaisser la température à — 200° sans supprimer la vie. Un résultat curieux, obtenu d'abord par d'Arsonval, à — 95°, et vérifié ensuite à — 200° par Pictet, consiste en ce que le ferment inversif de la levure de bière, en solution dans la glycérine, est détruit, tandis que le globule de levure provoque encore la fermentation après l'action de ces basses températures.

Quelque surprenants qu'ils paraissent au premier abord, ces résultats ne sont pourtant pas inexplicables. Quand une cellule ne renferme qu'une petite quantité d'eau, comme dans les graines, les bourgeons hibernants des végétaux supérieurs, l'action du froid a pour effet de contracter le contenu; le suc cellulaire se concentre, tandis que la membrane et le protoplasme perdent progressivement la proportion d'eau qu'ils renfermaient et qui passe à l'extérieur où elle peut se congeler; à vrai dire, la cellule elle-même ne gèle pas. Le protoplasme

subit donc une sècheresse progressive, comme dans l'action de la chaleur. Si, ensuite, la température s'élève lentement, la cellule reprend peu à peu ses propriétés; mais, si le dégel est brusque, elle meurt. Il est très vraisemblable que c'est là le mécanisme de la résistance opposée au refroidissement par les Bactéries, dont les spores et même les cellules végétatives ne renferment qu'une proportion d'eau relativement faible.

Cependant, toutes les Bactéries ne possèdent pas la même force de résistance : d'Arsonval et Charrin ont vu qu'après douze heures, à — 65°, le Bacille pyocyanique périt. Il en est aussi qui meurent par le seul fait de la congélation : Fraenkel et Prudden l'ont constaté dans leurs recherches sur les microbes de la glace. Un froid prolongé en diminue le nombre et surtout les alternations de congélation ou de dégel exercent une action nocive prononcée.

On conçoit que la chaleur détermine des changements morphologiques et des changements physiologiques. Remarquons seulement ici, au sujet de ces derniers, qu'entre la température la plus favorable à la culture et la température mortelle, il existe pour la Bactéridie charbonneuse, par exemple, une zone d'atténuation qui a été étudiée avec soin par M. Chauveau. Que l'atténuation soit obtenue à l'aide de la chaleur ou par d'autres agents physiques ou chimiques, elle n'est d'ailleurs qu'une des formes de l'affaiblissement graduel qui conduit à la mort.

2° ***Influence sur la formation, la germination et la résistance des spores.*** — Si nous considérons maintenant les conditions de température nécessaires à la formation des spores, nous verrons que ce sont généralement celles de l'optimum de végétation.

Koch a montré que, pour le *Bacillus anthracis*, la sporulation n'a pas lieu au-dessous de 16°; à cette température, les germes n'apparaissent qu'au bout de 7 jours; à 21°, les spores se développent en 72 heures; entre 30 et 40°, après 24 heures.

Pour un microbe donné, la connaissance des conditions de température nécessaire à la formation des spores, comme d'ailleurs aux autres fonctions végétatives, fournit souvent des indications précieuses dans la diagnose des espèces. Hueppe et Wood ont trouvé à plusieurs reprises, dans le sol et dans l'eau, des Bactéries qui non seulement par leur forme, mais aussi par les caractères végétatifs, présentaient une analogie complète avec la Bactéridie charbonneuse. Ces microbes sont des bacilles endosporés, immobiles comme la Bactéridie, donnant le même feutrage de filaments contournés sur gélatine, qu'ils liquéfient dans les mêmes proportions. Mais ils forment leurs spores à une température beaucoup plus basse que la Bactéridie; leur multiplication est, en outre, plus rapide, surtout si on la compare aux vaccins charbonneux dont la croissance est relativement faible. Ces bacilles n'ont produit aucun effet pathogène sur les animaux. Il est même bon d'ajouter, à ce propos, que leur inoculation aux souris, aux cobayes, aux lapins, a presque toujours rendu ces animaux réfractaires au virus charbonneux. C'est là un fait sur lequel on reviendra à l'occasion de l'antagonisme des Bactéries.

On sait que c'est en cultivant la Bactéridie à 42°,5, au contact de l'air, que Pasteur, Chamberland et Roux l'ont rendue asporogène. Physalix est arrivé au même résultat par des cultures en série à 42°.

La sporulation peut être également supprimée à une température moins

élevée quand la culture est additionnée de certains composés chimiques. Chamberland et Roux ont montré qu'il en est ainsi en présence d'une proportion déterminée de bichromate de potasse; puis Roux a obtenu le même résultat avec l'acide phénique. La Bactéridie ainsi traitée n'a pas perdu sa virulence. Si on la fait passer à travers un grand nombre de cobayes ou de lapins, en inoculant le sang d'un animal qui vient de mourir à un animal sain, elle ne reprend pas son aptitude à former des spores dans les cultures, bien que sa virulence ait augmenté. On a donc réalisé de la sorte un changement héréditaire.

La germination exige ordinairement une température plus élevée que le minimum nécessaire à la végétation; par exemple, ce minimum étant de 6° pour le *Bacillus subtilis*, les spores commencent à germer à 20°, quoique l'optimum de végétation soit vers 30°; pour le *Bacillus anthracis*, la germination n'a lieu, d'après Koch, que vers 35°.

Quant à la résistance des spores à la chaleur, elle dépend de leur état de dessiccation, de l'espèce considérée, de la réaction du milieu, etc. Celles du *Bacillus subtilis* supportent durant 5 minutes l'ébullition dans l'eau à 100°, et pendant 2 heures et demie l'ébullition à 110°; celles du *Bacillus amylobacter* sont presque aussi réfractaires; celles de divers *Tyrothrix* résistent pendant quelques minutes, dans un liquide faiblement alcalin, à 115° ou même 120°. Dans l'air sec, il est des spores qui ne périssent qu'après un séjour de 3 heures à 140° (*Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, etc.).

Toutefois, pour la plupart des Bactéries, la résistance des spores en milieu humide est moindre que dans les exemples précédents. Sternberg, entre autres, a fourni sous ce rapport des données intéressantes sur un certain nombre de microbes pathogènes. Parmi ceux-ci, le microbe du tétanos est, d'après Vaillard et Vincent, un de ceux dont les spores sont les plus résistantes : un séjour de 1 heure et même de 2 heures à 90° en milieu humide ne les tue pas; à l'ébullition, elles résistent parfois pendant 5 minutes.

Les variations de la résistance tiennent à des causes qui ne sont connues que pour un nombre de cas fort restreint, et, comme les auteurs se sont rarement placés dans des conditions identiques, les données qui résultent de leurs expériences ne peuvent avoir qu'une valeur relative.

Ces variations dans l'action de la chaleur à l'égard d'une même espèce suivant les conditions, E. Roux les a du moins parfaitement mises en évidence avec les spores du *Bacillus anthracis*. Ces spores résistent dans le bouillon pendant plus de 10 minutes à une température de 95°, elles sont tuées en moins de 5 minutes à 100°. D'après Koch et d'autres auteurs, elles résisteraient parfois plus de 10 minutes à l'action de la vapeur d'eau à 100°. Au-dessous de 80°, elles conservent longtemps leur vitalité. Mais leur résistance, d'après Roux, est inégale suivant qu'elles ont pris naissance au début ou à la fin de la culture, au libre contact de l'air ou dans la profondeur; de plus, à l'action de la chaleur vient s'ajouter celle de l'air, ainsi qu'en témoignent les procédés d'atténuation auxquels on a recours aussi pour d'autres microbes.

Dès lors, les spores charbonneuses chauffées à l'air pendant un certain temps sont plus vite tuées que si l'opération a eu lieu à l'abri de l'air. C'est ce qui ressort nettement des expériences de E. Roux : portées à 70° pendant 66 heures, en présence de l'air, des spores du charbon restèrent stériles, tandis que les mêmes spores chauffées pendant 165 heures à l'abri de l'air donnèrent une culture abondante en moins d'un jour. Les spores d'une Bactéridie atténuée se sont

montrées moins résistantes dans les deux cas, mais il y avait, entre celles qui avaient été chauffées à l'air et celles qui l'avaient été à l'abri de l'air, une différence analogue à la précédente. L'oxygène de l'air intervient donc d'une façon très active, et son influence est exagérée par une température élevée; mais elle s'exerce aussi à la température ordinaire, surtout lorsqu'elle est aidée par l'action de la lumière.

Parmi les manifestations d'un autre ordre dues à l'action de la chaleur pendant l'état purement végétatif des microbes, nous mentionnerons ici, sans plus amples détails pour le moment, les modifications de la fonction chromogène chez plusieurs Bactéries. On y reviendra ultérieurement.

B. **Lumière** : 1° ***Influence sur l'état de vie active*** : a. ***Cas des Bactéries pourpres.*** — Il est nécessaire d'étudier séparément l'action de la lumière sur les Bactéries colorées et sur les Bactéries incolores. Mais, parmi les premières, nous n'avons à considérer que le groupe particulier dans lequel on a remarqué depuis longtemps le pigment fixé sur le protoplasme connu sous le nom de *bactério-purpurine*. Ce groupe appartient aux Sulfobactéries, dont il sera question plus loin dans un paragraphe spécial. Le pigment qu'il possède lui communique des propriétés qu'on ne rencontre pas chez les autres Bactéries colorées.

La bactério-purpurine imprègne uniformément le protoplasme; sa teinte offre des tons variables : violet pur, pourpre, rose, orange, rouge vineux, rouge brun ou brun. Elle varie selon les conditions de la culture, chez une même espèce; la coloration rouge violacé, qu'on observe quand ces conditions sont les plus favorables, perd de son intensité quand elles deviennent défectueuses, lorsque, par exemple, la proportion d'acide sulfhydrique, qui est nécessaire à ces organismes, devient insuffisante, ou lorsque l'oxygène est en excès.

Sans indiquer ici, avec de plus amples détails, les caractères de la bactério-purpurine, il suffira de connaître l'action qu'elle exerce sur la lumière. Elle offre trois bandes principales d'absorption dans la partie visible du spectre : la première, très nette, dans le jaune, au voisinage de la raie D; la seconde, au voisinage de la raie E, s'étend avec des variations d'intensité jusqu'en F, où se trouve une troisième bande très faible; au delà, et vers le violet, l'intensité croît sensiblement. Mais, de plus, la bactério-purpurine retient des radiations invisibles pour notre œil, situées dans l'infra-rouge, entre les longueurs d'onde 0,80 et 0,90. Cette bande d'absorption est intense et fait défaut dans le spectre de la chlorophylle, ce qui montre que la bactério-purpurine n'est pas un mélange de chlorophylle avec d'autres pigments qui viendraient en masquer la couleur.

A la présence de la bactério-purpurine se rattachent deux sortes de phénomènes, qui ont été étudiés par Engelmann, principalement avec son *Bacterium photometricum*, lequel comprend en réalité plusieurs espèces distinctes de Bactéries pourpres.

Le premier phénomène consiste dans la production de mouvements sous l'influence de la lumière. Ces mouvements sont en général d'autant plus rapides que la lumière est plus vive, d'autant moins qu'elle est plus faible. Dans l'obscurité complète, à la température ordinaire, toutes les Bactéries pourpres finissent ordinairement par tomber en repos, dans un espace de temps d'ailleurs fort variable, suivant les espèces et les conditions d'aération. Bien que le déterminisme exact des phénomènes de mouvement et de repos n'ait pu être précisé par Engelmann, et que les faits énoncés par lui soient en partie mis en doute

par Winogradsky, il semble pourtant bien établi que tout se passe comme si la lumière déterminait la production d'une certaine quantité d'une substance nécessaire au mouvement et qui, dans l'obscurité, serait peu à peu consommée.

Une des actions les plus constantes et, en tout cas, la plus curieuse qu'ait observée Engelmann, est celle qui se manifeste quand on fait décroître subitement l'intensité lumineuse. Il se produit alors une sorte de « mouvement de frayeur » ; les Bactéries, qui nagent librement, se rejettent tout à coup en arrière, le sens de leur rotation se renverse et le recul peut atteindre jusqu'à 20 fois leur longueur. Si l'affaiblissement de la lumière persiste, elles ne tardent pas à reprendre leur mouvement progressif habituel, avec une vitesse qui, dans les premiers moments, n'est que peu diminuée. C'est d'ailleurs la brusquerie de la variation d'éclairage plutôt que la variation même de son intensité qui provoque ce mouvement de frayeur. On remarque, du reste, sous le rapport de cette réaction, des différences d'espèce à espèce et d'individu à individu ; on observe une sorte d'accoutumance ou de fatigue quand on répète l'excitation de frayeur à des intervalles rapprochés. Bien que les formes et les individus riches en matière colorante aient paru réagir plus fortement que les autres, Engelmann n'a pu saisir un rapport net entre la facilité à s'effrayer et la saturation du protoplasme par la bactério-purpurine.

Il résulte de ces faits qu'un espace nettement circonscrit et constamment éclairé, dans une goutte partout ailleurs obscure, agit comme un piège sur les Bactéries pourpres. Elles peuvent bien y entrer, puisque l'augmentation brusque de l'intensité lumineuse, au moment où elles franchissent, de dehors en dedans, la limite de cet espace, n'a d'autre effet que de favoriser leur mouvement en avant ; mais elles n'en peuvent pas sortir, puisque la diminution subite de la clarté, lors du passage de dedans en dehors, les rejette en arrière et les ramène dans le champ éclairé.

Le second phénomène étudié par Engelmann concerne l'action des diverses radiations sur ces mêmes organismes.

Si l'on soumet à l'action d'un microspectre, dans une eau chargée d'acide carbonique, les espèces qui sont à la fois très mobiles et avides d'oxygène, on les voit se grouper précisément dans les bandes d'absorption que nous avons signalées plus haut. La plus forte accumulation a lieu dans l'infra-rouge, la moyenne dans le jaune, la plus faible dans le vert bleu. Les Bactéries se réunissent donc et se concentrent dans les parties du spectre où dominent les rayons qu'elles peuvent absorber au passage et utiliser. Or, on sait que les rayons absorbés par la chlorophylle sont aussi les seuls qui servent à la décomposition de l'acide carbonique, laquelle se traduit par un dégagement d'oxygène. C'est aussi ce qu'on observe avec nos Sulfobactéries colorées : le plus fort dégagement d'oxygène a lieu dans l'infra-rouge, le moyen dans le jaune et le plus faible dans la partie la plus réfrangible du spectre.

En employant un amas immobile de ces mêmes organismes, auquel on ajoute une Bactérie incolore, très mobile et très avide d'oxygène, on voit celle-ci se localiser de même dans les bandes d'absorption, là où la bactério-purpurine détermine le dégagement d'oxygène.

A l'aide des radiations qu'elles absorbent, aussi bien des obscures que des lumineuses, les Sulfobactéries colorées pourraient donc, suivant Engelmann, assimiler le carbone. Leur pigment diffère de la chlorophylle ordinaire en ce

qu'il trouve son maximum d'action dans l'infra-rouge, tandis que la chlorophylle est, comme on sait, inactive dans cette région du spectre.

Par ce caractère, les Sulfobactéries colorées établiraient en quelque sorte la transition entre certains organismes incolores et les végétaux verts ordinaires. Les Nitrobactéries, en effet, qui sont incolores, assimilent le carbone de l'acide carbonique dans l'obscurité complète, tandis que les végétaux verts ne peuvent le faire qu'à la lumière.

On n'a pourtant pas encore prouvé directement que l'oxygène dégagé provient, chez les Bactéries pourpres, de la décomposition de l'acide carbonique; il pourrait tirer son origine d'une autre substance oxygénée servant à la nutrition. Ce qu'on est autorisé à dire, c'est que le dégagement d'oxygène à la lumière est sûrement en rapport avec la nutrition, et c'est la raison pour laquelle les Bactéries pourpres recherchent la lumière.

Il est bon de remarquer aussi que, malgré leur pouvoir assimilateur, les Sulfobactéries colorées ne dégagent qu'une proportion d'oxygène bien inférieure relativement à celle que dégagent les plantes à chlorophylle. Jamais elles ne forment d'amidon, ni d'autre corps bleuissant par l'iode analogue à l'amidon. Sous ce rapport, elles ressemblent aux Nostocacées.

b. ***Cas des autres Bactéries.*** — Si nous considérons maintenant les autres Bactéries, nous pourrons exprimer l'influence que la lumière, au sens vulgaire du mot, exerce sur elles en général, en disant qu'elle ne leur est pas nécessaire, et que même, à partir d'une certaine intensité, elle gêne leur développement et les fait périr. Cependant, il ne s'agit pas ici, physiologiquement, d'une différence absolue entre les Bactéries incolores et les plantes supérieures, car les unes et les autres ont besoin, à des degrés divers, de certaines radiations.

Chez les végétaux supérieurs, qui s'allongent et s'étiolent à l'obscurité, la lumière exerce une action retardatrice sur la croissance et permet au végétal de consolider ses tissus; ce sont les radiations les plus réfrangibles du spectre solaire qui produisent cet effet. Or, on verra plus loin que l'action nocive de la lumière sur les Bactéries est due aux mêmes radiations. Le phénomène est donc de même sens et rentre dans une loi commune; mais, comme il apparaît très manifeste chez les Bactéries, il devait avant tout fixer l'attention.

Après que Pasteur, puis Miquel eurent prouvé que, si l'air est peuplé de microbes vivants, il en contient bien plus encore d'incapables de se reproduire, on pensa naturellement à rechercher la cause de cette mort. Downes et Blunt furent les premiers à mettre en évidence le rôle important de la lumière dans ce phénomène. En exposant au soleil des liquides ensemencés de Bactéries, ils virent que le développement s'arrêtait plus ou moins suivant la durée de l'exposition, tandis que d'autres, protégés contre l'action de la lumière, se peuplaient rapidement. Ils recherchèrent même quelles étaient les radiations actives et reconnurent qu'elles appartiennent à la partie chimique du spectre. Ces radiations déterminent, pensaient-ils, des phénomènes d'oxydation portant, non sur le liquide de culture, mais sur le protoplasme de la cellule bactérienne.

Ces données touchant l'action nocive de la lumière ont été confirmées dans leur ensemble, bien que les auteurs de ces premières recherches n'aient pas tenu suffisamment compte de la nature du milieu nutritif soumis à l'action de la lumière solaire, ni des différences spécifiques chez les microbes, ni de l'action de la température.

2° ***Influence sur les spores.*** — En expérimentant sur les spores de certains microbes du lait, Duclaux montra que ces spores ont un degré de résistance bien supérieure à celui qu'on pouvait supposer d'après les recherches de Downes et Blunt; il mit en relief l'influence de l'espèce microbienne et de son milieu de culture.

Presque en même temps, Arloing s'adressait au Bacille du charbon dans le but de connaître l'influence de la lumière sur les propriétés physiologiques. Il constate que la lumière du gaz suffit à retarder l'évolution des spores dans un milieu nutritif, mais n'altère pas sensiblement la virulence; celle du soleil gêne au contraire notablement le rajeunissement des spores et le développement du Bacille; de plus, elle transforme graduellement les cultures en une série de vaccins atténués. Au soleil de juillet, entre 36° et 39°, il suffit de 2 heures d'exposition pour supprimer toute végétabilité dans les cultures en bouillon de poule fraîchement ensemencé avec des spores. Par contre, dans les mêmes conditions, il faut près de 30 heures d'insolation pour frapper de stérilité le mycélium dans une culture en pleine activité datant de deux jours. Les spores du charbon seraient donc beaucoup plus sensibles à l'égard des radiations solaires que le mycélium, qui semble pourtant devoir être beaucoup plus fragile.

Ce résultat devait paraître surprenant. On objecta que les spores devaient commencer à germer malgré les rayons solaires et que c'était le jeune mycélium qui subissait rapidement l'influence de la lumière. Mais Arloing obtint la mort des spores après une heure d'exposition à la lumière électrique, en présence de la glace, par conséquent à une température où elles ne pouvaient germer.

Duclaux pensa alors que le phénomène tenait peut-être à ce fait, que le soleil déterminait une oxydation du milieu nutritif contenant les spores et le rendait infertilisable. C'est effectivement ainsi qu'il faut expliquer le résultat, en apparence paradoxal, obtenu par Arloing.

Roux fit voir que, si les spores sont soumises à l'insolation à l'abri de l'air, au lieu de l'être en présence de l'air, comme dans les expériences précédentes, elles survivent beaucoup plus longtemps. Après 83 heures d'insolation, elles donnaient une belle culture, tandis qu'en présence de l'air elles périssaient en moins de 30 heures. De plus, le bouillon pur, insolé pendant quelques heures, ne permet plus la germination des spores qu'on y sème, tandis qu'il se peuple abondamment quand on l'ensemence avec le bacille filamenteux. Suffisante, dans ce cas, pour arrêter l'évolution de la spore, la modification du milieu n'est pas assez profonde pour entraver celle des bacilles déjà formés. Roux conclut que cette modification dépend de l'oxygène de l'air, car le même bouillon, insolé pendant le même temps à l'abri de l'air, permet la germination des spores. La spore charbonneuse serait donc très sensible à de faibles altérations du milieu nutritif et les conditions nécessaires à la germination se montreraient plus étroites que celles qui suffisent au développement de l'être adulte. Ainsi s'explique l'anomalie constatée par Arloing touchant la plus grande résistance, au soleil, du mycélium que des spores du charbon.

Quant aux divergences qui existent, dans les observations précédentes, au sujet du temps nécessaire à la destruction de la végétabilité des spores au soleil, il faut remarquer que la résistance peut varier suivant les conditions dans lesquelles les spores se sont formées, suivant la composition des bouillons de culture, suivant l'état du ciel durant l'insolation, etc.

[*L. GUIGNARD*]

L'affaiblissement des spores au soleil, en présence de l'air, relève, au moins en partie, d'une oxydation du contenu cellulaire. On peut même concevoir que le Bacille charbonneux, étant essentiellement aérobie durant son développement, présente à cette oxydation une résistance physiologiquement plus grande.

D'autre part, les milieux de culture peuvent subir des oxydations multiples et variées en présence de la lumière solaire ; on sait, par exemple, que l'action lumineuse change souvent leur réaction et parfois détermine dans certains liquides la formation d'eau oxygénée et d'acide formique.

En somme, la lumière est capable d'influencer à la fois le microbe et le milieu qu'il habite. Des expériences faites plus récemment par Marshall Ward à l'aide de plaques minces, il résulte que l'action directe de la lumière sur la spore elle-même, pour le Bacille charbonneux comme pour d'autres espèces, constitue le phénomène prépondérant.

L'influence de la lumière peut varier suivant les espèces microbiennes. Duclaux l'a fait remarquer un des premiers. Pansini a vu plus tard que le *Bacillus pyocyaneus*, par exemple, est plus résistant que le *Bacillus prodigiosus*. Pour une même espèce, il existe aussi des différences de résistance individuelles, analogues à celles qu'on peut constater à l'égard de la chaleur. On sait aussi que les cultures sèches résistent en général mieux à la lumière que les cultures humides, comme l'ont montré les recherches de Momont, de Pansini sur le charbon, celles de Gaillard, de Jonowski sur le Bacille typhique, celles de Ledoux-Lebard sur le Bacille diphtérique, etc. Les résultats obtenus avec des liquides chargés de Bactéries pourront d'ailleurs varier suivant une foule de conditions ; d'une grande utilité pratique pour chaque cas particulier, ils ne peuvent être généralisés.

3° ***Action des différents rayons du spectre solaire.*** — Une autre question intéressante se pose dans cette étude. Quels sont, parmi les rayons qui forment la lumière blanche, ceux qui possèdent le pouvoir bactéricide ? Les botanistes ont abordé depuis longtemps ce sujet pour les plantes supérieures et recherché l'action respective des diverses radiations sur les phénomènes végétatifs.

On a déjà pu remarquer, précédemment, que les rayons les plus réfrangibles de la région bleu violet du spectre solaire ont une action spéciale sur la croissance des plantes. Ces rayons interviennent aussi dans le phénomène respiratoire, tandis que l'assimilation du carbone sous l'influence de la chlorophylle dépend principalement de l'action des rayons rouge orange moins réfrangibles, situés du côté opposé, dans la région calorifique du spectre. D'autres phénomènes sont liés de même à l'action de rayons particuliers.

Il était donc naturel d'appliquer aux Bactéries les méthodes employées pour les autres plantes. Abordée par divers observateurs, cette question a été surtout approfondie par Marshall Ward, dans une série d'expériences habilement conduites sur la lumière du soleil et sur celle de l'arc électrique, dont il séparait les diverses radiations, soit avec des écrans absorbants, soit avec le prisme.

Par la méthode des écrans absorbants, il constate qu'il n'y a aucune action bactéricide derrière un écran qui intercepte les rayons bleus et violets, tandis que l'action est d'autant plus prononcée que ces rayons sont transmis en plus grand nombre. La quantité des rayons du rouge orange et du jaune qui sont transmis est indifférente ; aussi longtemps que le bleu violet est inter-

cepté par l'écran, les spores de divers microbes ne sont pas tuées à la température ordinaire. Par la méthode du prisme, le quartz peut donner un spectre solaire suffisamment riche en rayons bleus et violets pour tuer les spores en quelques heures, à condition de remplacer aussi par le quartz le verre des plaques à culture. Le verre, en effet, arrête en grande partie les rayons bleus et violets; il agit comme le brouillard ou la brume de l'atmosphère. La lumière d'un jour sombre n'a qu'une faible action sur la vitalité des spores. Avec la lumière électrique, les résultats ont été les mêmes. Aucune question de température n'intervenait dans ces expériences, car les plaques étaient exposées sur des glacières, et, d'ailleurs, la région des rayons calorifiques restait sans effet. Le sens des résultats est encore le même quand, au lieu d'opérer à la lumière directe du soleil, on opère à la lumière diffuse et plus ou moins affaiblie.

L'effet des divers rayons peut même être observé directement au microscope sur la cellule bactérienne individuelle. En se plaçant dans des conditions aussi comparables que possible et en diminuant l'action calorifique par des procédés appropriés, Marshall Ward a constaté que, derrière un écran bleu, la croissance du Bacille charbonneux est 24 fois moindre, pour le même laps de temps, que derrière un verre rouge. Par conséquent, les rayons bleu violet agissent comme modérateurs sur la croissance de la Bactéridie à l'état végétatif, autant que comme agents nuisibles sur la puissance germinative des spores.

Chez les Bactéries, comme chez les autres plantes, ce sont donc les rayons chimiques qui exercent une action prépondérante sur les phénomènes protoplasmiques.

Downes et Blunt, Arloing, Buchner, Frankland avaient déjà, avec plus ou moins de netteté, reconnu l'action prédominante des rayons les plus réfrangibles. C'est également à cette action que Ganowsky et Geissler ont attribué la mort du Bacille typhique, et Ledoux-Lebard celle du Bacille diphtérique.

Nous n'avons pas à insister ici sur les conséquences pratiques qui découlent de ces observations, ni sur la destruction des microbes à l'air et au soleil dans la nature. Rappelons seulement que Buchner a vu le *Bacillus pyocyaneus*, plus résistant que les *Bacillus typhi* et *Bacillus coli*, périr, en mai et juin, en trois jours à la lumière diffuse, en une heure au soleil, dans de l'eau pure ou même additionnée de bouillon nutritif. Il a observé que, dans l'eau d'un fleuve à débit régulier, le minimum de germes vivants se trouve à la fin de la journée. Dans l'eau d'un lac, l'action solaire se fait encore sentir à trois mètres de profondeur. Procaccini a obtenu des résultats analogues sur les eaux d'égout amenées au degré de dilution qu'elles présentent dans les rivières ou dans la mer.

S'il en est ainsi, l'action de la lumière doit varier avec la saison. Effectivement, Marshall Ward a pu reconnaître que, malgré l'influence que doit exercer la plus grande élévation de température dans l'eau pendant l'été, le nombre des Bactéries dans la Tamise est manifestement moindre dans cette saison qu'en hiver. Certes, bien d'autres facteurs peuvent entrer ici en ligne de compte, mais il n'en est pas moins probable que l'intensité plus grande et l'action plus prolongée de la lumière pendant les jours d'été sont la raison principale de cette diminution du nombre des Bactéries.

Les résultats acquis permettent aujourd'hui de se rendre compte de certains faits dont l'explication semblait auparavant difficile, tels que : la mort de la

plus grande partie des germes de l'air, la pureté de l'air des hauts sommets, la destruction, à une lumière intense, des levures végétant normalement sur les grains de raisin, l'affaiblissement de certaines fermentations, comme celle qui produit l'acide acétique, quand la bactérie qui la détermine est exposée aux rayons du soleil, la propagation par un temps lourd et chaud de certaines maladies occasionnées chez les plantes par divers Champignons, etc. On a remarqué, en effet, que, chez ces derniers, les spores de plusieurs espèces sont influencées défavorablement par le libre accès de la lumière; il est possible que, chez les spores et les cellules reproductrices, qui sont obligées de commencer ou de continuer leur développement à la lumière, les matières colorantes dont elles sont si souvent pourvues jouent le rôle d'écrans absorbants. On ne saurait, en tout cas, méconnaître la portée de ces questions, non seulement dans la théorie des germes des maladies, mais encore dans tout le domaine de la science biologique.

4° ***Modifications de forme et de fonction.*** — Ajoutons enfin que la lumière occasionne, dans certains cas, des modifications de forme et de fonction. Si les premières sont peu saillantes, les secondes sont parfois bien manifestes. Il y a d'abord l'atténuation de la virulence de plusieurs espèces pathogènes, telles que le Bacille du charbon, du choléra, etc. Il y a ensuite la perte du pouvoir chromogène de certaines espèces, telles que le Bacille rouge de Kiel, dont la couleur disparaît au soleil, surtout en présence de l'air; il en est de même, d'après d'Arsonval et Charrin, pour les pigments du Bacille pyocyanique. Laurent a constaté que la culture colorée du Bacille rouge de Kiel, remise à l'obscurité, ne reprend pas sa couleur primitive : le trouble fonctionnel survit à la cause. De plus, le réensemencement longtemps continué de ces cultures décolorées a donné des cultures qui sont toujours restées incolores dans tous les milieux essayés, à la condition d'opérer à la température où elles s'étaient produites. Ici encore, ce sont les radiations les plus réfrangibles qui paraissent être les plus actives. Mais on voit aussi que la lumière n'est pas le seul facteur qui entre en jeu dans la production et la conservation de cette race nouvelle, et nous aurons l'occasion de retrouver des faits analogues chez d'autres Bactéries chromogènes.

C. **Pression.** — On sait par les expériences de Paul Bert que toute cellule vivante peut être tuée sous une certaine pression d'oxygène. Entre la limite inférieure physiologique, où s'exerce la respiration normale d'un microbe à l'état de végétation active et où se produit l'atténuation quand la végétation est en souffrance et la limite supérieure toxique, il y a toute une zone d'atténuation qui a été étudiée avec soin par Chauveau avec le Bacille du charbon, à une température voisine de 37°.

Mais quelle serait l'action physique de la pression en présence d'un gaz inerte sur les manifestations vitales des microbes? C'est ce que l'on ne sait pas encore.

Certes avait cru que la putréfaction se produit encore sous une pression de 450 à 500 atmosphères. En opérant à 700 atmosphères, Regnard n'a remarqué de putréfaction dans aucune de ses expériences; mais il reste à savoir jusqu'à quel point la vitalité des microbes était suspendue ou supprimée. Ces essais n'indiquent pas, d'ailleurs, la part qui peut revenir à l'oxygène de l'air dans les résultats.

D'Arsonval et Charrin ayant soumis à une pression de 50 atmosphères, sous l'acide carbonique, le Bacille pyocyanique en culture sur agar, ont vu ce microbe périr au bout de 10 heures. Après 6 heures, il ne manifestait plus sa fonction pigmentaire quand on le portait sur un nouveau milieu de culture. Peut-être, dans ce cas, l'acide carbonique n'agit-il pas simplement comme un gaz inerte.

D'autres microbes paraissent moins sensibles. En faisant agir l'acide carbonique sous une pression de 50 atmosphères, soit sur du lait renfermant des Bactéries, soit sur des papiers imprégnés d'une culture de charbon ou de spores de Bactéridie, ou d'une culture de Bacille typhique, Schaffer et Freudenreich ont constaté que, même après 7 jours, ni les microbes du lait, ni les spores du charbon ne sont tués; mais la Bactéridie avait été influencée, sans toutefois devenir stérile, et le Bacille typhique avait péri. Les résultats sont à peu près les mêmes quand, durant cette expérience, on porte la température à 60-65°. Des résultats analogues ont été signalés par d'autres auteurs pour le *Bacillus coli*, le *Staphylococcus aureus*, etc.

En recherchant l'action, non des gaz comprimés, mais de la compression des liquides où végètent des Bactéries, telles que le Bacille du charbon, le Staphylocoque doré, le Bacille du côlon, etc., Roger a constaté que ces microbes, tout en étant influencés par la compression, y sont beaucoup moins sensibles qu'à l'action des gaz comprimés.

Fraenkel avait étudié l'action de l'acide carbonique sur la végétation des Bactéries, mais à la pression ordinaire. La conclusion à tirer de ses recherches, c'est que tous les cas sont réalisés dans l'action de ce gaz, ce qui était à prévoir. Dans cette question, d'ailleurs, comme dans celles qui concernent l'influence d'autres agents, une foule de facteurs entrent en jeu, et chaque organisme exige une étude spéciale.

**D. Électricité.** — Les premières recherches concernant l'action de l'électricité sur les microbes sont dues à Schiel; mais elles méritent à peine d'être mentionnées, car, pour juger de l'effet produit par le courant électrique, l'auteur se contentait de regarder au microscope si les microbes de ses infusions étaient mobiles ou non. Cohn et Mendelshon reprirent la question en soumettant le *Bacillus prodigiosus* à l'action du courant, dans un liquide nutritif de composition connue, qui servait ensuite à ensemencer un liquide nouveau. D'autres expériences eurent lieu sur un milieu solide parcouru par un courant galvanique circulant entre deux lames de platine parallèles.

Mais, dans les deux cas, les troubles apportés à la végétation du microbe doivent être rapportés à l'action électrolytique, qui rend les milieux acides au pôle positif et alcalins au pôle négatif. En outre, si le milieu renferme des chlorures, ce qui était précisément le cas dans les expériences précédentes, la décomposition électrolytique produit du chlore et des hypochlorites, qui sont des agents antiseptiques puissants. Il faut ajouter à cela que, si le courant est quelque peu intense, il est beaucoup plus difficile qu'on ne le pense, au premier abord, d'éviter les effets de l'élévation de température. Aussi les résultats de Cohn et Mendelshon, comme ceux d'autres auteurs opérant dans des conditions analogues, doivent-ils être rapportés aux actions chimiques du courant électrique.

Spilker et Gottstein ont cru tourner la difficulté en s'adressant aux courants

induits. Mais leurs conclusions ont été contredites par Friedenthal, qui, en faisant passer un courant de 15 à 20 ampères dans une spirale de 10 tours formant une épaisseur de 5 millimètres autour d'un tube de 15 millimètres de diamètre, contenant une culture de *Bacillus prodigiosus*, n'a observé aucune action après plus d'une heure, alors même que le champ magnétique était très intense.

Plus récemment, d'Arsonval et Charrin ont pensé que le Bacille pyocyanique, grâce à ses propriétés spéciales, pourrait être un objet d'étude préférable aux espèces étudiées antérieurement. En se plaçant dans des conditions où les courants alternatifs devaient, d'après ces auteurs, exercer leur influence indépendamment de toute autre action susceptible de troubler les résultats, ils ont constaté que le premier effet consiste dans une diminution du pouvoir chromogène, tandis que la forme et les propriétés pathogènes restent sensiblement les mêmes; plus tard, la pullulation du microbe a paru être atteinte en proportion de la durée et de l'énergie du fluide.

On peut donc dire, en somme, que, si l'électricité voltaïque exerce une action directe sur les microbes, les effets observés jusqu'ici provenaient surtout des phénomènes physiques ou chimiques qu'elle détermine dans les milieux renfermant les microbes. Ces recherches auront eu du moins pour résultat de conduire à l'emploi de l'électricité comme agent producteur de chlore, d'eau oxygénée et d'ozone, en vue de la destruction des microbes.

E. **Actions mécaniques.** — On s'est demandé aussi quelle pourrait être l'influence de certaines actions mécaniques, telles que les chocs, les mouvements imprimés aux liquides de culture, sur le développement des microbes.

Horvath avait d'abord conclu à la nécessité de l'état de repos. Puis Hansen constata que la levure de bière se développe mieux quand on soumet le moût à une agitation modérée et cela dans des conditions telles que l'aération du liquide ne pouvait suffire à expliquer la plus grande rapidité de l'accroissement.

Pour Reinke, les vibrations déterminées dans les liquides de culture par les ondes sonores ont une action défavorable sur les Bactéries; pour B. Schmidt, le Staphylocoque doré souffrirait beaucoup du choc ou de l'agitation, tandis que le Bacille typhique ne paraît pas en être affecté. D'autre part, Meltzer a vu qu'un ébranlement ininterrompu, tel que celui que produisent les machines d'une brasserie, peut tuer en 4 jours le *Bacillus megatherium* et le *Bacillus subtilis* en milieu liquide. L'examen microscopique montre alors que les microbes se résolvent en fines particules amorphes. Nul doute, en somme, que, si ces actions mécaniques ont des effets réels, ils ne varient suivant les conditions et suivant les espèces. Peut-être les mouvements modérés, quand ils exercent une action favorable, sont-ils une source d'énergie pour la cellule vivante?

F. **Agents chimiques.** — Pour compléter cet aperçu, nous aurions maintenant à parler de l'action des agents chimiques sur le développement des Bactéries. Mais, comme la question consiste en grande partie dans l'étude des antiseptiques et qu'elle trouvera place ailleurs, nous mentionnerons seulement certains résultats qui intéressent spécialement la morphologie de ces organismes.

Presque tous les bactériologistes ont pu observer des variations dans la morphologie des microbes sous l'influence de l'état physique et la composition des milieux de culture. Toutefois, dans les conditions ordinaires, ces variations sont assez limitées. Il n'en est plus de même avec certains microbes, quand on

modifie le milieu nourricier par l'addition de divers composés chimiques ; on arrive alors à déterminer à volonté des changements morphologiques considérables.

Les expériences de Guignard et Charrin ont montré que, dans ces conditions, le bacille pyocyanique peut offrir des variations qui embrassent presque toutes les formes connues chez les microbes. Par l'emploi de substances telles que le bichromate de potasse, l'acide salicylique, l'acide borique, l'alcool, le naphtol, la créosote, etc., en proportions déterminées, on parvient à reproduire la forme de microcoque, de bacterium, de bacille allongé, de filament, de vibrion, et même de spirille. Chacune de ces formes, reportée dans un milieu de culture normal, tel que le bouillon pur, redonne la forme typique du Bacille. Il faut remarquer, en outre, que, même dans les milieux où elles se produisent, les formes en question font plus ou moins rapidement place à la forme typique, par suite de l'accoutumance du microbe au milieu, à condition, bien entendu, que la vitalité ne soit pas trop atteinte. Ces modifications s'accompagnent de changements dans les propriétés physiologiques, comme on peut en juger par la diminution ou la suppression de la fonction chromogène du Bacille, et ces propriétés réapparaissent aussi quand le microbe retrouve les conditions normales de son développement.

Quelque temps après, Wasserzug a fait prendre au *Micrococcus prodigiosus* la forme de bacille en le cultivant dans un milieu acide, soit directement, soit après chauffage à 50°; il a communiqué de même la forme de filament au Bacille pyocyanique. Toutefois, il n'a pas établi que, même après les nombreuses cultures successives de ces nouvelles formes, les caractères normaux ne reparaissent plus dans les conditions normales. Cette remarque, on le verra, a son importance.

D'autres auteurs, en particulier Bouchard, Chauveau, Roger, Arloing, de Bary, Metschnikoff, ont remarqué des variations analogues chez divers microorganismes. Il en résulte qu'il faut accorder aux Bactéries une certaine plasticité morphologique, qui leur fait prendre des aspects divers suivant les milieux. Au point de vue pratique, le polymorphisme doit mettre en garde contre des déterminations spécifiques basées sur une connaissance incomplète de la morphologie; au point de vue théorique, il touche à la question de l'espèce, sur laquelle on reviendra ultérieurement.

## § II. — ACTION DES BACTÉRIES SUR LE MILIEU MANIFESTATIONS VITALES

### 1° DÉCOMPOSITION DES MATIÈRES HYDROCARBONÉES ET AZOTÉES : FERMENTATION ET PUTRÉFACTION

Toute substance organique complexe peut nourrir successivement ou simultanément plusieurs microbes, dont chacun lui fait subir un mode de destruction spécial. Il y a, par conséquent, un nombre prodigieux de fermentations diverses, dont le résultat final est de ramener la substance organique à l'état de gaz et d'eau.

Dans l'action des microbes sur les substances organiques, on distingue souvent deux ordres de phénomènes : la putréfaction et la fermentation. En réalité, une telle distinction ne repose que sur des bases peu solides. L'identité fréquente des produits formés dans les deux cas en est une première preuve; en outre, l'argument tiré des odeurs fétides de la putréfaction est insuffisant, puisque ces odeurs font parfois défaut et que l'on connaît, d'autre part, des fermentations à odeur fort désagréable. C'est surtout l'utilité des produits formés dans les fermentations et leur emploi par l'homme qui ont donné lieu à cette distinction. On peut dire pourtant que la putréfaction, au sens vulgaire du mot, est exclusivement l'œuvre des Bactéries et résulte surtout de la décomposition des matières azotées, d'une composition complexe et d'un poids moléculaire élevé, tandis que, dans les fermentations proprement dites, les agents peuvent être aussi des Champignons inférieurs, et que les matières décomposées sont plus simples et les phénomènes qui se produisent mieux déterminés.

La décomposition des substances hydrocarbonées peut quelquefois être l'œuvre d'un seul microbe. C'est ainsi que les levures, quand elles vivent à la surface d'un liquide sucré, brûlent directement le sucre en donnant de l'eau et de l'acide carbonique, tandis qu'elles le transforment en alcool et en acide carbonique quand elles vivent dans la profondeur. De même, le mycoderme du vin oxyde l'alcool en donnant aussi de l'eau et de l'acide carbonique; mais, s'il vit d'abord en anaérobie à l'intérieur d'un liquide sucré, il le fait fermenter, pour brûler ensuite à l'air l'alcool qui a pris naissance.

Le plus souvent, la transformation complète exige le concours de plusieurs organismes, dont les uns achèvent la décomposition commencée par les autres. Il se forme alors des produits intérimaires, tels que les acides lactique, butyrique, etc., qui sont les résidus d'une vie anaérobie, décomposables à leur tour par des organismes aérobies.

La destruction des substances azotées est le résultat de ces deux sortes d'actions. Aux dégradations successives qu'elles subissent correspondent des composés de plus en plus simples. Les premiers termes, encore très complexes, diffèrent surtout de la substance primitive par une plus forte proportion d'oxygène, comme s'il y avait eu oxydation ou adjonction d'une ou plusieurs molécules d'eau. A. Gauthier est d'avis que, dans l'économie animale, c'est essentiellement par hydratation que s'opèrent les premiers dédoublements des matières azotées. Rien ne s'oppose à ce qu'on admette un phénomène analogue en présence des ferments microbiens. Plus tard, on commence à voir apparaître des substances définies ou cristallisables : leucine, tyrosine, glycocolle, butalanine, et divers alcaloïdes analogues à ceux que fabriquent physiologiquement les plantes vireuses. A un degré moins élevé de l'échelle de destruction, se trouvent le phénol, l'indol, le scatol; puis des acides volatils ou fixes à constitution simple, identiques à ceux qu'on observe avec les substances hydrocarbonées : acides acétique, lactique, butyrique, succinique, valérianique, oxalique, etc., qui sont combinés avec de l'ammoniaque simple ou des ammoniaques composées, ces ammoniaques étant elles-mêmes les derniers produits résiduels d'une partie de l'azote de la substance azotée primitive. Enfin, au dernier degré, sont les gaz acide carbonique et hydrogène, parfois l'azote, divers carbures d'hydrogène, et notamment le gaz des marais, souvent même de l'hydrogène sulfuré, du méthylmercaptan.

Les anaérobies et ferments agissent de préférence sur les matériaux les plus

complexes; les aérobies, seuls capables de faire disparaître les matériaux les plus simples, achèvent l'œuvre que les premiers ont commencée. Les premiers rendent le plus souvent les milieux acides, les seconds les laissent plutôt alcalins, parce qu'ils brûlent plus à fond les acides organiques, et il n'est pas rare d'observer alors la formation d'ammoniaque simple ou d'ammoniaques composées, comme par exemple dans les cultures du *Bacillus prodigiosus*.

Il faut bien dire pourtant, et la raison en est facile à comprendre, que l'étude détaillée des divers produits de la destruction de la matière organique sous l'influence du développement d'un microbe donné est encore très incomplète. On sait bien, par exemple, grâce aux recherches de Perdrix, que la Bactéridie charbonneuse, en présence de l'oxygène, transforme la matière azotée du bouillon de viande, du sérum, de la caséine, en ammoniaque libre ou combinée, et que cette transformation, pour un milieu déterminé, s'arrête quand la quantité d'ammoniaque atteint un certain chiffre, variable avec la matière albuminoïde et la concentration, et l'on pourrait citer des résultats de ce genre pour d'autres microbes et d'autres substances nutritives. En remplaçant par l'asparagine les matières albuminoïdes, dont la connaissance est encore si insuffisante, Arnaud et Charrin ont pu mieux préciser l'ensemble des produits de la vie du Bacille pyocyanique dans un milieu de composition déterminée.

C'est surtout pour les fermentations des sucres qu'on connaît le mieux les produits de l'activité vitale. Encore faut-il bien remarquer, à ce sujet, qu'on s'est plutôt occupé d'établir l'équation chimique du phénomène que de rechercher les causes qui peuvent le faire varier. Or, la fermentation, étant un acte vital, est influencée par les variations multiples auxquelles sont soumis les êtres vivants. Si l'on réfléchit que, dans le courant de ce phénomène, chaque cellule d'un microbe ferment passe par un maximum d'activité, puis vieillit et meurt, et si l'on ajoute que les produits qui prennent naissance peuvent entraver l'action de ces cellules, on concevra l'impossibilité de représenter la fermentation par une formule unique et simple, et, par suite, la nécessité d'acquérir une connaissance plus approfondie de la vie intime des micro-organismes. A ce point de vue, on doit à Duclaux, Perdrix, Grimbert, des observations qui mettent bien en lumière la constante variabilité d'un procès fermentatif.

Corrélativement à ces phénomènes de destruction, le microbe se nourrit et s'accroît. Comme la cellule animale, il assimile et se fait des réserves de nature diverse (substance amyloïde dans le *Bacillus amylobacter*, le *Spirillum amyliferum*, etc., matières grasses et glycogène dans divers micro-organismes, etc.); il sécrète des diastases qui varient suivant la nature hydrocarbonée ou azotée de l'aliment, selon ses besoins à telle ou telle période du développement, et, sous ce rapport, dans le monde des infiniment petits, comme dans le monde des êtres supérieurs, le même mécanisme entre en jeu, et les mêmes diastases servent aux mêmes actions; enfin, il fabrique des produits spéciaux qu'il rejette dans le milieu où il croît et se multiplie.

Il résulte de là que, soit par épuisement, soit par adjonction des produits résiduels de la vie, le milieu nutritif devient généralement impropre à une nouvelle culture du même microbe. Mais un autre microbe pourra s'y développer, si ses besoins ne sont pas les mêmes, ou si la réaction du milieu ou les résidus de la végétation du premier ne s'opposent pas à sa pullulation. C'est le cas des fermentations qui se superposent.

[L. GUIGNARD]

## 2° SÉCRÉTIONS ET EXCRÉTIONS : DIASTASES, TOXINES, PTOMAÏNES

Liquides ou solides, les aliments ne se trouvent que rarement sous une forme directement assimilable; presque tous doivent subir des modifications et des changements profonds. Chez les micro-organismes, comme chez les êtres plus élevés, la transformation des substances azotées et hydrocarbonées s'opère par l'action de diverses diastases, ou ferments solubles, qui ne se distinguent pas par des caractères essentiels des diastases produites par les autres êtres vivants.

La plupart des diastases actuellement connues sont des ferments hydrolysants. Mais il existe aussi, comme on sait, des diastases oxydantes, signalées d'abord par G. Bertrand chez les plantes supérieures, étudiées ensuite par lui et par E. Bourquelot chez les Champignons, et dont Abelous et Biarnès croient aussi pouvoir admettre la présence chez les animaux. Un ferment analogue aux lipases de Hanriot a été trouvé par G. Camus et par E. Gérard dans le *Penicillium*.

Si le fait avancé récemment par Buchner reçoit confirmation, la levure produirait une diastase alcoolique, capable de donner, dans une solution de sucre, en dehors de la cellule elle-même, de l'alcool et de l'acide carbonique. Un chapitre nouveau, plein d'intérêt, s'ouvrirait ainsi dans l'histoire des diastases.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on doit admettre que les diastases ont chacune son autonomie et son action spécifique. Pour expliquer cette propriété, E. Fischer a émis l'hypothèse que chaque diastase a une structure moléculaire qui se rattache à la structure moléculaire du corps sur lequel elle agit, de même qu'une serrure a sa clef dont la forme doit être en rapport avec la structure de la serrure qu'elle doit ouvrir. L'hypothèse est ingénieuse, mais nos connaissances sur la constitution des diastases ne permettent pas encore d'en apprécier la valeur.

La production des diastases est simultanée ou successive, suivant le genre d'alimentation; et, quoique l'énoncé n'en soit pas exact d'une façon absolue, on peut dire qu'un organisme ne sécrète que la diastase ou les diastases dont il a besoin : c'est un fait d'adaptation physiologique.

Pour assimiler le sucre de canne, un animal, une betterave ou une canne à sucre sécrètent, comme on sait, de l'invertine, qui le transforme en glucose et lévulose. Parmi les Champignons inférieurs, la levure de bière et diverses moisissures produisent de même en abondance de l'invertine ou sucrase, qui hydrate et dédouble le sucre. On peut remarquer, toutefois, que les levures n'ont pas toutes la propriété d'excréter le ferment inversif, car Roux a observé un petit *Saccharomyces* qui fait fermenter très activement le glucose sans agir sur le sucre de canne ou la maltose. Hansen a fait une observation analogue sur le *Monilia candida*, qui semble se nourrir directement de saccharose. Mais Lindner et Fischer ont montré qu'en triturant cette moisissure avec du sable pour en briser les cellules on pouvait en extraire le ferment inversif du sucre de canne.

Une même moisissure peut sécréter plusieurs ferments, suivant ses besoins et suivant la nature de l'aliment. Bourquelot a montré que l'*Aspergillus* et le *Penicillium*, cultivés sur liquide Raulin, n'en fournissent pas moins de cinq : l'amylase, l'inulase, la sucrase, la tréhalase et la maltase, puisque le mélange des ferments que l'on retire de la culture saccharifie l'amidon et l'inuline,

dédouble le sucre de canne, la tréhalose et la maltose. L'*Aspergillus* produirait en outre une petite quantité d'émulsine. De même, l'*Eurotiopsis Gayoni*, pourrait, d'après Laborde, suivant la nature de son alimentation, fournir cinq diastases différentes. Duclaux avait vu aussi que, dans certaines conditions de culture, le *Penicillium* peut sécréter de la présure et de la trypsine, ferments solubles des matières albuminoïdes. La levure de bière elle-même peut vivre aux dépens d'autres aliments que les sucres dits fermentescibles; elle peut devenir un agent de décomposition des matières albuminoïdes et sécréter, par exemple dans le lait, une diastase rendant la caséine assimilable et capable de lui fournir l'azote.

Les Bactéries ne se comportent pas autrement que les Champignons inférieurs. Le *Bacillus butyricus*, le *Leuconostoc* de la gomme de sucrerie, le *Bacillus subtilis* sécrètent de la sucrase, et il est certain que beaucoup d'autres espèces possèdent la même propriété. L'amylase est également fournie par le *Bacillus butyricus*, qui attaque les grains d'amidon de certaines plantes et respecte ceux d'autres plantes.

Plusieurs microbes de l'intestin saccharifient l'amidon à l'état d'empois. Le Bacille amylozyme de Perdrix transforme directement la fécule de pomme de terre, mélangée à l'eau, en sucre fermentescible, qu'il détruit en donnant principalement les alcools éthylique et amylique. Selon toute vraisemblance, le *Bacillus butyricus*, qui se montre l'agent le plus actif du rouissage, en détruisant les parenchymes et en isolant les tissus lignifiés et subérifiés, qui résistent à son action, sécrète une cellulase. Son rôle n'est pas moins important dans la digestion des tissus végétaux par les animaux herbivores, dans la panse desquels il pullule en attaquant la cellulose. Il semble qu'aux époques géologiques des Bactéries analogues, signalées d'abord par Van Tieghem et étudiées récemment plus en détail par Renault, ont joué un rôle considérable dans la destruction des végétaux et la formation de la houille.

Les matières albuminoïdes, en s'hydratant, fournissent des produits dialysables, non coagulables par la chaleur, qu'on désigne en général sous le nom de peptones. La propriété de transformer les albuminoïdes en peptones appartient à un très grand nombre de Bactéries; elle est surtout marquée chez les espèces qui déterminent les putréfactions et elle s'accomplit évidemment sous l'influence de diastases.

La liquéfaction de la gélatine relève d'une action analogue. Rietsch est parvenu à isoler un ferment chez toutes les espèces liquéfiant la gélatine qu'il a examinées; il n'en a pas trouvé chez celles qui ne la liquéfient pas (*Bacillus tuberculosis*, *B. typhicus*, etc.). Comme la liquéfaction se fait d'ordinaire en milieu alcalin, il y a lieu de penser que le ferment est plutôt voisin de la trypsine que de la pepsine.

Les *Tyrothrix* étudiés par Duclaux coagulent le lait en sécrétant de la présure, puis ils peptonisent la caséine à l'aide de la trypsine ou caséase; ce sont les agents de la fabrication des fromages. Bon nombre d'espèces bactériennes des plus diverses produisent de même un ferment qui agit comme la trypsine; tels sont les *Bacillus prodigiosus*, *B. subtilis*, *B. megatherium*, *B. pyocyaneus*, *B. anthracis*, *B. butyricus*, *Photobacterium indicum*, *Ph. luminosum*, etc.

Comme chez les moisissures, une même espèce peut sécréter des diastases différentes : le *Bacillus mesentericus vulgatus* en est un exemple frappant.

Vignal a montré, en effet, que ce microbe est capable de produire : dans une solution de peptone, amylase et sucrase; dans le bouillon de veau neutralisé, outre ces deux diastases, présure et cellulase; dans le lait, présure et caséase; sur pomme de terre crue, cellulase, amylase, sucrase. Si l'on ajoute de l'amidon ou du sucre de canne à la peptone ou au bouillon, il sécrète plus d'amylase et de sucrase qu'en l'absence de ces deux substances. De même, on peut faire produire au *Bacillus butyricus* cinq diastases différentes, suivant la nature de l'aliment hydrocarboné ou azoté.

Enfin, l'on sait que certains corps résiduels, produits par l'organisme animal, subissent également l'action des diastases microbiennes. La transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque se produit, comme l'ont montré Musculus, Pasteur et Joubert, sous l'influence d'une diastase sécrétée par le *Micrococcus ureæ*. Après les observations de Van Tieghem sur cette Bactérie, Miquel a constaté que plusieurs micrococques et un assez grand nombre de bacilles peuvent également sécréter de l'uréase. L'une des espèces qu'il a étudiées s'est montrée capable de produire, en une heure, dans un milieu approprié, une quantité d'uréase suffisante pour transformer en carbonate d'ammoniaque 60 à 80 grammes d'urée! Cette diastase se distingue des autres par la facilité avec laquelle elle s'altère et se détruit en quelques heures à la température de 50°, au contact de l'air. L'urée est de même énergiquement décomposée par le *Sarcina pulmonum* et le *S. Hansenii*.

Outre ces diastases, dont le rôle est direct dans la nutrition, il est d'autres produits qui résultent de la vie de l'espèce et qui paraissent ne devoir plus rentrer dans le courant vital. Ils s'accumulent dans les milieux de culture, ou restent plus ou moins complètement dans le corps du microbe, et représentent jusqu'à un certain point les produits d'excrétion des êtres supérieurs. Ce sont eux qui déterminent, en tout ou en partie, l'action physiologique spéciale de telle ou telle Bactérie.

Ces produits peuvent se répartir en deux groupes. L'un comprend des substances assez voisines, par leur composition et leurs réactions, des peptones et des diastases : ce sont les albumoses, toxalbumines ou toxines. L'autre est représenté par des composés moins complexes, mieux définis, parfois cristallisables, doués de propriétés alcaloïdiques : ce sont les ptomaïnes.

L'analogie qu'on observe, dans la composition élémentaire et les réactions chimiques, entre les matières protéiques et les toxalbumines a fait admettre que ces dernières doivent dériver directement des matières albuminoïdes que le microbe trouve dans le milieu où il se développe. Cependant, l'expérience bien connue par laquelle Pasteur a prouvé que la cellule de la levure de bière a le pouvoir de fabriquer synthétiquement de la matière albuminoïde, dans un milieu qui en est totalement exempt, suffisait presque à montrer que la cellule bactérienne doit posséder la même propriété, et, par suite, est capable de fabriquer aussi bien des toxines que de la substance protoplasmique. C'est ce que des recherches récentes ont établi.

La production des toxines varie nécessairement, pour une même espèce microbienne, suivant les milieux, les conditions et l'âge de la culture. Par là s'expliquent en partie les différences dans les propriétés des principes actifs retirés par divers expérimentateurs des cultures d'un même microbe, différences qui peuvent tenir encore aux procédés d'extraction.

L'histoire des toxines et des ptomaïnes d'origine microbienne devant être exposée dans un chapitre spécial de ce traité, nous n'avons pas à rappeler ici les nombreuses recherches dont elles ont été l'objet. Il nous suffira de faire remarquer que la plupart des toxines se rapprochent surtout des diastases par leurs principales propriétés, telles que l'insolubilité dans l'alcool fort, la destruction à une température voisine de celle qui supprime l'activité des diastases, l'altération à l'air et à la lumière, le faible pouvoir dialysable, la façon dont elles se comportent souvent à la filtration sur porcelaine, l'entraînement par certains précipités minéraux formés dans les liquides qui les renferment.

Toutefois, ce rapprochement ne vise point une communauté d'action chimique avec les diastases, en ce sens que cette action n'est pas la même, par exemple sur l'albumine, la fibrine, le sucre, que certaines diastases digèrent ou intervertissent. On a d'ailleurs signalé dans certains cas, tel que celui du microbe du tétanos cultivé sur gélatine, à côté de la toxine spécifique, une diastase analogue à la trypsine, dont la présence n'a rien d'étonnant après ce qui a été dit dans les pages précédentes. D'ailleurs, la nature et la constitution des diastases, même les plus étudiées, nous sont encore totalement inconnues. Leur action nous semble inséparable d'une substance azotée, amorphe, très voisine des corps protéiques; mais rien ne prouve qu'il n'en puisse être autrement.

Ce qu'on sait des toxines microbiennes, c'est que leur effet toxique, toujours moindre que celui de la Bactérie vivante, peut cependant être très puissant. Certaines ont une action qui rappelle beaucoup celle du venin des serpents, dont les principes actifs se rangent dans la même catégorie. Comme les diastases et les venins, elles exercent, sous un poids très minime, une action rapide et spécifique. Les matières albuminoïdes ne se comportent pas de la sorte; elles n'offrent pas cette disproportion entre la cause et l'effet, qui caractérise les diastases et les poisons.

### 3° CONCURRENCE VITALE : ANTAGONISME, ASSOCIATION ET SYMBIOSE

Le milieu où s'est accompli le développement d'un microbe ne convient ordinairement plus à une nouvelle culture de la même espèce. Le microbe, en effet, se crée à lui-même un milieu impropre, soit par soustraction des éléments nutritifs qui lui sont nécessaires, soit par élimination de principes nuisibles résultant du fonctionnement vital, soit même par simple changement dans la réaction du milieu de culture.

Cependant, il n'en est pas toujours ainsi. Pasteur a montré que le Bacille du charbon croissait bien dans des bouillons charbonneux débarrassés de leurs cellules vivantes par filtration sur porcelaine. Le même fait a été constaté plus tard pour le Bacille du tétanos.

Par contre, le développement du microbe du choléra des poules devient promptement difficile et impossible dans un bouillon où ce microbe a déjà pullulé. On a remarqué de même que le Bacille typhique, cultivé en surface sur gélatine et enlevé ensuite avec soin par raclage, ne peut plus se développer par un nouvel ensemencement sur ce même milieu. Outre ces espèces, on peut citer encore, parmi celles qui ne croissent que difficilement dans les milieux où elles ont vécu, les Bacilles du lait bleu, de la pneumonie, le Vibrion du choléra.

Que deux espèces se trouvent maintenant en présence dans un même milieu, on verra la lutte s'établir entre elles; l'une des espèces se développera plus rapidement et finira par étouffer l'autre : il y aura antagonisme. Parfois aussi, certaines espèces faciliteront le développement d'autres microbes ou exalteront leurs efforts : il y aura association.

Pasteur avait remarqué que le Bacille charbonneux se développe péniblement dans un bouillon de culture du microbe du choléra des poules, et que ce même Bacille, inoculé simultanément avec d'autres Bactéries, ne se développe pas ou se développe mal dans le corps de l'animal, qui peut ainsi résister à ses atteintes. Il en concluait, dans sa vue large des choses, que « tous ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique ». On ne tarda pas à rechercher l'action réciproque des microbes, soit dans les milieux artificiels, soit dans l'organisme animal.

Pour étudier cette action dans des milieux inertes, on a eu recours à deux méthodes. La première consiste à faire vivre côte à côte deux microbes, soit en les maintenant séparés, si l'on veut et si l'on peut, sur les milieux solides, soit en les mélangeant dans des milieux liquides; dans les deux cas, l'un est ordinairement écrasé par l'autre. Dans la seconde méthode, on ensemence une espèce dans un milieu qui en a nourri une autre et qui en a été débarrassé par stérilisation. Ici, l'action nocive de la première culture sur la seconde se manifeste plus aisément.

Mais, en réalité, ni l'une ni l'autre de ces deux méthodes ne résout complètement la question. Un grand nombre de facteurs peuvent faire changer le résultat : température, relations du milieu de culture avec l'oxygène, changement de réaction acide ou alcaline, nature du terrain, proportions relatives des microbes en présence, etc. De plus, avant de conclure à un antagonisme réel, il faut rechercher si le manque de croissance ne provient pas simplement de ce que l'on a affaire à un microbe très sensible à la composition du milieu de culture. Si, en effet, certaines espèces ne sont pas difficiles dans le choix de leur nourriture et s'accommodent assez bien de tous les bouillons qu'on leur offre, telles que le Bacille du charbon surtout, le Bacille pyocyanique, le *Bacillus prodigiosus*, et en général les espèces saprophytes, il en est de plus délicates, comme les Bacilles du choléra des poules, de la morve, de la tuberculose, et beaucoup d'autres, pour lesquelles les conditions du développement sont bien plus étroites.

Toutefois, ces réserves faites, la culture dans les milieux inertes n'en fournit pas moins d'utiles indications.

En employant les milieux à la gélatine, Garré a constaté que la culture du *Bacillus fluorescens putridus*, débarrassée du microbe, ne permet plus le développement du Staphylocoque pyogène doré, du Bacille de la fièvre typhoïde, du Bacille de la pneumonie, etc. Le Vibrion du choléra asiatique n'y pousse que péniblement; le Bacille du charbon et le Vibrion de Finkler et Prior offrent au contraire un développement abondant. Mais l'antagonisme n'est pas toujours réciproque : si le Bacille fluorescent ne peut plus germer sur la gélatine où s'est développé le Bacille typhique, celle qui a nourri le Staphylocoque et le Bacille de la pneumonie reste un bon terrain de culture pour le Bacille fluorescent. Dans ces expériences, il semble que l'action antagoniste soit surtout due à la sécrétion de substances nuisibles.

Pavone, ayant mis en concurrence, sur des milieux variés, le Bacille typhique

et le Bacille charbonneux, a vu le premier prendre le dessus et le second subir même une atténuation dans sa virulence.

Il résulte des expériences de Freudenreich que le Bacille du lait bleu, le Bacille pyocyanique, le *Bacterium phosphorescens* et le Vibrion cholérique entravent dans une notable mesure, s'ils ne l'empêchent pas complètement, la croissance des microbes que l'on implante dans les milieux où ils ont vécu.

En cultivant ensemble, dans le bouillon, le Bacille pyocyanique et le Bacille du charbon, Guignard et Charrin ont vu que le premier l'emporte bientôt sur l'autre. Le Bacille du charbon dégénère de même rapidement quand on l'ensemence en forte proportion dans les produits solubles du Bacille pyocyanique. Blagovetschensky est arrivé à un résultat analogue par des cultures sur gélatine.

On connaît également la grande difficulté, l'impossibilité même, d'après Grimbert et Nicolle, de parvenir à isoler le Bacille typhique lorsqu'il se trouve mélangé au Coli-bacille. C'est encore là, vraisemblablement, la conséquence d'un antagonisme; car, si l'on ensemence même en petite quantité le Coli-bacille dans un milieu où pullule le Bacille typhique, le premier prend une telle prédominance qu'il devient impossible, après quelques jours, de retrouver le Bacille typhique.

Il n'est donc pas douteux, en somme, que nombre de microbes ne se nuisent mutuellement dans les cultures artificielles, et cela pour plusieurs causes qu'il n'est pas facile d'apprécier exactement; car, pour connaître la raison de cet antagonisme, il faudrait pouvoir tenir compte de toutes les conditions qui peuvent le faire varier.

Ces résultats, ainsi que l'observation première de Pasteur sur la possibilité d'entraver, dans l'organisme animal, le développement du Bacille charbonneux par l'inoculation d'autres microbes, devaient naturellement conduire à la recherche de ce qui se passe dans les milieux vivants. Nous n'avons pas à relater les expériences faites à cet égard avec des microbes variés : qu'il nous suffise simplement d'ajouter que, si l'antagonisme se manifeste également chez l'animal, il faut bien se garder de conclure à l'identité de son mécanisme dans les milieux artificiels et dans le corps vivant.

Nous savons que les fermentations complexes exigent le concours d'agents aérobies et anaérobies, dont l'action se succède ou se superpose. Souvent, les premiers préparent le terrain aux seconds et les protègent contre le libre accès de l'oxygène de l'air. C'est là, en quelque sorte, un premier degré d'association, en rapport avec la différence des besoins nutritifs et des conditions nécessaires au développement.

Dans l'organisme animal, certains microbes, en diminuant la résistance naturelle et en changeant les conditions de la lutte, servent d'auxiliaires à d'autres espèces, dont l'action pathogène se trouve ainsi facilitée ou augmentée. Nous n'avons pas à insister sur ce point.

Dans certaines fermentations, les relations entre les espèces qu'on y rencontre constituent une véritable symbiose.

Les boissons à la fois alcooliques et acides, telles que le koumiss et le kéfir, sont dues à l'action, sur le lait de jument ou de vache, de plusieurs organismes parmi lesquels se trouvent toujours des levures et des ferments lactiques. Bien que le rôle de chacun de ces organismes ne soit pas encore, surtout pour le koumiss, exactement déterminé, leur présence simultanée paraît nécessaire.

Dans le kéfir, ils forment des zooglées ou grumeaux solides de grosseur variable. On y trouve d'abord une Bactérie spéciale, le *Bacillus caucasicus*, qui produit la substance gélatineuse englobant les cellules de levure, ensuite le ferment lactique et d'autres Bactéries. Le Bacille lactique acidifie le lait; le bacille spécial et peut-être aussi les autres Bactéries sécrètent de la caséase, qui solubilise la caséine, et une diastase qui intervertit le sucre de lait et le rend apte à subir la fermentation alcoolique en présence de la levure. Le Bacille lactique peut d'ailleurs produire aussi un ferment inversif de la lactose. D'autre part, ce bacille s'oppose au développement du ferment acétique, nuisible à la levure; celle-ci trouve avantage à être associée au ferment lactique, et, d'un autre côté, on a remarqué que, dans les cultures, ce dernier croît plus vite au voisinage de la levure qu'à une certaine distance.

Les zooglées de la bière de gingembre, qui ressemblent à celles du kéfir, renferment toujours une levure et une bactérie spéciales, le *Saccharomyces pyriformis* et le *Bacterium vermiforme*, accompagnées du *Saccharomyces cerevisiæ* et du *Bacillus aceti* et souvent de quelques autres Bactéries. L'action fermentative paraît due à la symbiose des deux premières espèces; quand elles agissent séparément, leur action est différente; en mélangeant leurs cultures pures, on reproduit les zooglées. La bactérie spéciale augmente de vigueur par l'emploi des substances fabriquées par la levure; de son côté, la levure maintient plus longtemps son activité, grâce à la destruction incessante des produits capables d'altérer son milieu. C'est encore un exemple d'association à bénéfice réciproque.

### 4° CHIMIOTAXIE ET PHAGOCYTOSE

Outre l'oxygène, diverses substances solubles peuvent exercer sur les Bactéries, comme sur d'autres organismes mobiles, une action chimique qui se traduit par des mouvements. C'est chose d'observation vulgaire que l'accumulation des Bactéries autour de fragments de plantes ou de matières animales, qui renferment des substances solubles se diffusant sans interruption dans l'eau environnante.

Or, ce fait se rattache aux intéressants phénomènes de chimiotaxie ou chimiotropisme, sur lesquels le botaniste Pfeffer a appelé l'attention.

Si, par exemple, dans un tube de verre capillaire fermé à l'une de ses extrémités, on introduit une solution d'acide malique à 0gr,01 pour 100, et qu'on place ce tube dans de l'eau pure renfermant des anthérozoïdes de Fougères, on voit aussitôt ces organismes se diriger vers l'extrémité du tube, dont l'acide malique commence à diffuser dans l'eau, et pénétrer rapidement à son intérieur.

En faisant varier la concentration des solutions, on constate, d'une façon générale, qu'à partir d'un minimum (lequel est de 0gr,001 pour 100 dans le cas de l'acide malique), que l'on peut appeler le « seuil de l'irritation », l'action attractive augmente avec la concentration jusqu'à un certain point maximum ou optimum. Au delà de cet optimum, l'attraction diminue et il arrive un moment où la chimiotaxie positive se change en chimiotaxie négative. La loi du phénomène est donc semblable à celle qui règle l'action de la température sur les mouvements du protoplasme.

Pour déterminer des mouvements dans une direction donnée, l'excitant chimique doit agir d'un seul côté, ou tout au moins d'une façon plus intense d'un

côté seulement, car, dans une solution homogène, les organismes mobiles restent répartis uniformément. De plus, si ces organismes séjournent dans un milieu renfermant une quantité déterminée de la substance excitante, la solution du tube capillaire devra être relativement beaucoup plus concentrée pour exercer son action (30 fois plus dans le cas de l'acide malique et des anthérozoïdes de Fougères).

Les divers organismes se comportent de façons très variables vis-à-vis des substances chimiques, comme c'est le cas vis-à-vis de la lumière. L'acide malique, qui attire énergiquement les anthérozoïdes des Fougères, n'exerce pas la moindre action sur ceux des Mousses. L'excitant de ces derniers est le sucre de canne. Ni l'une ni l'autre de ces deux substances n'agit sur les anthérozoïdes des Hépatiques.

En opérant sur les zoospores des *Saprolegnia*, Stange a observé la chimiotaxie positive avec l'acide phosphorique et ses combinaisons alcalines ou alcalino-terreuses, avec l'extrait de viande, la lécithine, l'acide acétique à 0gr,01 pour 100; l'indifférence ou la chimiotaxie négative avec l'ammoniaque libre, la soude, la potasse et leurs combinaisons, la glycérine, le glucose et la lactose. La myxamibe d'un Myxomycète, le *Chondrioderma difforme*, n'est attirée que par l'acide malique (0gr,50 pour 100), l'acide lactique et leurs sels de sodium, potassium et lithium, par l'acide butyrique et l'asparagine.

Il y a donc des différences bien tranchées suivant les organismes et suivant la nature et les proportions de la substance chimiotaxique employée.

Pfeffer a constaté qu'une solution à 1 pour 100 d'extrait de viande ou d'asparagine exerce une action puissante sur diverses Bactéries (*Bacterium termo*, *Spirillum undula*, etc.); quelques minutes suffisent pour qu'une sorte de bouchon se forme à l'orifice du tube capillaire contenant la solution nutritive. Le suc de pomme de terre, riche en sels de potasse et en asparagine, substances chimiotaxiques à un très haut degré, attire surtout, dans un mélange de Bactéries, le Bacille typhique et le Spirille du choléra.

Mais toutes les substances attractives n'ont pas une valeur nutritive; il en est même qui tuent immédiatement les organismes qu'elles attirent, comme le salicylate de soude, la morphine, etc. Toutefois, la plupart de celles qui possèdent une action nuisible exercent en même temps une action répulsive; c'est le cas de la majorité des substances acides ou alcalines.

En général, à part certaines exceptions, on peut dire que, grâce à la chimiotaxie positive, les organismes peuvent rechercher les substances qui leur conviennent le mieux, tandis que, grâce à la chimiotaxie négative, ils peuvent éviter celles qui leur sont nuisibles.

On entrevoit sans peine l'intérêt de ces résultats, car ils permettent de comprendre une foule de phénomènes qui se passent dans l'organisme de l'homme ou des animaux. Ici, les éléments qui réagissent vis-à-vis des excitants chimiques par des mouvements ou des déplacements sont les leucocytes et les cellules migratrices du tissu conjonctif. C'est sur ces données que Metchnikoff a fondé sa belle théorie de la phagocytose, qu'il ne nous appartient pas de développer dans cette étude purement botanique.

[L. GUIGNARD]

# CHAPITRE III

## PRINCIPAUX GROUPES PHYSIOLOGIQUES DE BACTÉRIES

SOMMAIRE : 1° Photobactéries. — 2° Chromobactéries. — 3° Sulfobactéries. — 4° Ferrobactéries. — 5° Nitrobactéries. — 6° Bactéries fixatrices d'azote.

### 1° PHOTOBACTÉRIES

Le phénomène de la phosphorescence, observé depuis longtemps sur les poissons et d'autres animaux marins, sur la viande de boucherie, n'a reçu son explication que lorsque la connaissance des microbes eut elle-même révélé la nature et le mécanisme de la contagion en général.

Pflüger, le premier, en 1875, émit l'opinion qu'il pouvait être occasionné par des micro-organismes particuliers. Muesch en établit ensuite la nature microbienne et la contagiosité.

L'étude de ce phénomène n'est pas purement attrayante, car la fonction photogénique des Bactéries peut donner lieu, au point de vue physiologique, à des rapprochements intéressants avec d'autres fonctions microbiennes.

Les Photobactéries sont pour la plupart simplement saprophytes; cependant il en est plusieurs, comme on le verra, qui peuvent devenir parasites et déterminer la mort des animaux infectés. Quelques-unes, vivant ordinairement à l'état de liberté, déterminent la phosphorescence de la mer. C'est aussi, probablement, à des Bactéries lumineuses qu'il faut rapporter le curieux phénomène de la phosphorescence accidentelle de certains liquides de l'organisme, tels que le lait, la salive, la sueur, l'urine.

Sur le poisson mort ou la viande, la phosphorescence apparaît avant la putréfaction; elle s'éteint quand celle-ci commence sous l'influence d'autres microbes.

Jusqu'à ces dernières années, on ne connaissait guère qu'une demi-douzaine de Bactéries lumineuses, d'origine marine. Le nombre en est certainement plus élevé, et quelques auteurs en ont effectivement signalé de nouvelles; mais on n'est pas encore suffisamment fixé sur leurs caractères distinctifs.

Ces Photobactéries ont généralement la forme de bâtonnets courts, parfois celle de microcoques ou de vibrions. Elles sont d'ailleurs assez polymorphes et prennent facilement dans les cultures de curieuses formes d'involution. Elles sont mobiles dans les conditions favorables; leurs spores sont inconnues.

On a trouvé aussi, dans les eaux de fleuves et de rivières, dans les déjections de malades atteints de diarrhée, des microbes phosphorescents qui se distinguent à peine, au point de vue morphologique, des vibrions du choléra. Leur faculté lumineuse est très inconstante; plusieurs d'entre eux sont pathogènes.

Giard et Billet ont rencontré dans les Talitres vivants un microbe qui leur communique une phosphorescence éclatante, d'une belle teinte vert lumière, rappelant celle du spath fluor et du vert d'urane. Ces petits crustacés périssent au bout d'une dizaine de jours. La maladie a pu être inoculée du Talitre à d'au-

tres Amphipodes et même à des Isopodes terrestres (Cloporte). Son microbe se comporte dans les cultures comme le *Photobacterium phosphorescens*, mais il est plus petit et plus voisin de la forme sphérique. Après une longue série de cultures, il ne communique plus la phosphorescence au Talitre et ne le fait plus périr. Mais il redevient lumineux sur les poissons et recouvre son activité première à l'égard du Talitre. Giard a constaté que la variété du *Ph. Fischeri* qui ne liquéfie pas la gélatine, ainsi que le *Ph. phosphorescens*, quand on les cultive d'abord sur poisson et qu'on les inocule ensuite au Talitre, deviennent également pathogènes pour ce crustacé. Un autre caractère que le *Ph. Giardi* partage avec ces deux espèces, c'est de ne pas liquéfier la gélatine ; il doit donc faire partie du même groupe. Il se distingue de celles-ci par ses dimensions plus petites et sa forme plus arrondie. Non seulement il peut vivre en parasite dans le corps de plusieurs Crustacés, mais on le trouve aussi en abondance sur le mucus qui recouvre la carapace de ces animaux aquatiques.

Les conditions nécessaires soit au développement, soit à l'exercice de la fonction photogénique ont été étudiées avec soin par Beyerinck.

Toutes les Bactéries photogènes exigent, pour se développer, que le milieu nutritif contienne 3 à 4 pour 100 de sel marin ou des quantités isotoniques d'autres sels minéraux. C'est pourquoi l'eau de mer convient bien pour la préparation des cultures, et c'est sans doute aussi la raison pour laquelle R. Dubois n'a pas réussi à obtenir le développement de ces organismes sur les poissons d'eau douce.

Toutes peuvent emprunter leur azote à la peptone, mais la peptone ne suffit pas à toutes comme source de carbone. De là, au point de vue de l'aliment organique, la distinction de deux groupes de Photobactéries.

Les unes se contentent de peptone seule ou de substances albuminoïdes telles que le blanc d'œuf, la caséine, la fibrine, le gluten, qu'elles peptonisent à l'aide de la trypsine qu'elles sécrètent, et qui suffisent à la multiplication et à la production de lumière : ce sont les « Bactéries à peptone ». Elles sont représentées par le *Ph. luminosum* et le *Ph. indicum*. Ces espèces, toutefois, dans des conditions nutritives simples, n'ont qu'un pouvoir lumineux faible, susceptible de disparaître au bout de quelque temps, sans que la multiplication soit ralentie. Elles sont beaucoup plus faciles à conserver à l'état non lumineux qu'à l'état phosphorescent, et c'est aussi sous le premier état qu'elles existent le plus souvent dans la mer.

Les autres exigent, outre la peptone, une autre matière, azotée ou non, comme source de carbone, telle que l'asparagine, le glucose, la lévulose, la galactose, la maltose, le lactate de chaux ou la glycérine : ce sont des « Bactéries à peptone-carbone ». De ce nombre sont le *Ph. phosphorescens* et le *Ph. Pflügeri*. Avec la peptone seule, ou l'asparagine seule, on n'obtient ni accroissement ni lumière. Mais l'asparagine ou la glycérine mélangées à la peptone provoquent les deux phénomènes. Il faut remarquer, à ce propos, que la dose de l'élément carboné doit être faible (1 pour 100 pour le glucose); sans cela, la lumière s'éteint et la Bactérie prend des formes irrégulières, sans doute à cause de la formation d'acide.

Le sucre de canne, la lactose, qui ne sont pas assimilés, ne sont pas photogéniques. Mais si, dans les milieux obscurs renfermant l'un ou l'autre de ces sucres, on introduit un microbe sécrétant de l'invertine ou de la lactase, aussi-

tôt la Photobactérie se met à briller. De là, une méthode élégante pour juger si un microbe donné sécrète ou non l'une ou l'autre de ces diastases.

Pour que les phénomènes d'accroissement et d'émission de lumière se manifestent, il est donc nécessaire que la peptone d'une part, et les éléments carbonés d'autre part, soient entre eux dans certaines proportions, qui représentent les « équivalents plastiques ». Les meilleures substances photogéniques, en effet, comme la glycérine, peuvent devenir une cause d'obscurcissement si leur proportion est trop forte. Une substance est « plastique » si elle entraîne la multiplication des Photobactéries en culture. Un élément photogénique doit toujours être plastique, mais la réciproque n'est pas vraie : un aliment plastique n'est pas toujours photogénique. Il suit de là que, chez ces organismes, la production de lumière n'est en connexion nécessaire ni avec l'acte respiratoire, ni avec l'accroissement.

On est ainsi conduit à présumer que, même dans les cellules fortement lumineuses, c'est seulement une partie de l'énergie qui est nécessairement et généralement émise sous forme de lumière. L'oxygène libre est indispensable à la phosphorescence ; les cultures sur milieux solides ne brillent qu'à la surface ; les cultures liquides agitées au contact de l'air peuvent briller dans toute leur masse. La phosphorescence est intimement liée à la nutrition, dont elle ne fait que traduire l'intensité. En l'absence d'oxygène, les espèces qui peuvent continuer à vivre pendant quelque temps, comme le *Ph. phosphorescens*, cessent d'être lumineuses.

La lumière, chez les Photobactéries, a-t-elle une signification physiologique et ces êtres peuvent-ils tirer profit, dans la lutte pour l'existence, de leur faculté photogénique? La réponse à cette question doit être négative. De même que les animaux phosphorescents ne le sont pas par symbiose avec des Bactéries lumineuses, mais par suite de phénomènes spéciaux et intimes, de même les Photobactéries n'émettent pas nécessairement de la lumière quand elles vivent dans les conditions normales, et nous avons fait remarquer précédemment que certaines d'entre elles, telles que le *Ph. luminosum*, sont plus faciles à obtenir et à conserver à l'état non lumineux. C'est seulement par exception que l'eau de la mer offre les conditions nécessaires pour la multiplication rapide avec dégagement lumineux énergique.

La fonction photogénique n'est pas, comme on le verra, sans analogie avec la fonction chromogène et même avec la virulence. Comme celles-ci, elle n'est indispensable ni à la vie, ni à la reproduction des micro-organismes ; elle est subordonnée à la nature de l'aliment et à certaines conditions de température. L'âge des cultures, la vieillesse surtout et l'épuisement ont une influence manifeste sur l'activité fonctionnelle. Et, de même que dans certaines conditions combinées d'atténuation, divers microbes cessent d'élaborer leurs pigments ou de fabriquer leurs toxines, de même les Photobactéries, dans les conditions précaires de la vie habituelle des plages, ne mènent plus que l'existence obscure de microbes vulgaires.

### 2° CHROMOBACTÉRIES

On peut distinguer deux groupes de Bactéries colorées. Dans l'un, l'élaboration du pigment est un attribut inséparable du développement : c'est le cas des Sulfobactéries pourpres. Dans l'autre, la formation des pigments est une fonc-

tion qui ne se manifeste que dans les conditions normales ou favorables et peut faire défaut dans des conditions moins bonnes, sans que pour cela le développement cesse de s'effectuer; c'est le cas de la majeure partie des Bactéries chromogènes. Nous n'envisagerons ici que ce second groupe, le premier présentant des caractères tout particuliers et devant être examiné dans un paragraphe spécial consacré aux Bactéries sulfureuses.

Les principaux pigments observés sont le rouge (*Micrococcus hæmatodes*, *Bacillus prodigiosus*, *B. indicus*, *B. ruber*, *B. erythrosporus*, *B. erythrogenes*, Bacilles rouges de la sardine, de la morue, etc., *Spirillum rubrum*, etc.), le rose (*Micrococcus roseus*, *M. agilis*, *Sarcina rosea*, *Bacillus rosaceus metalloides*, *Spirillum roseum*, etc.), le violet (*Bacillus violaceus*, etc.), le bleu (*Micrococcus cyaneus*, *Bacillus pyocyaneus*, *B. syncyanus*, etc.), le vert (*Bacillus chlororaphis*, Bacille de la diarrhée verte infantile, etc.), le jaune (*Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *S. aurea*, *Bacillus luteus*, *B. synxanthus*, etc.), l'orangé (*Micrococcus aurantiacus*, *Sarcina aurantiaca*, etc.), le brun (*Sarcina fusca*, *S. fuscescens*, *Bacillus brunneus*, *B. fuscus*, etc.), le noir (*Bacillus melanosporus*, etc.).

On n'est pas suffisamment fixé sur la nature des organismes signalés par Van Tieghem, sous les noms de *Bacillus virens* et *B. viridis*, et par Engelmann sous le nom de *Bacterium chlorinum*, dont ces auteurs assimilent sans preuve la matière colorante verte à la chlorophylle. Ces espèces, incomplètement décrites, n'ont pas été retrouvées.

Tantôt la matière colorante reste dans le protoplasme, sans diffuser dans le milieu ambiant : c'est le cas des Bactéries que l'on peut appeler *endochromées*, telles que les Sulfobactéries pourpres et sans doute le *Bacillus prodigiosus*. Tantôt la matière colorante paraît imprégner seulement la membrane et surtout la couche gélatineuse externe, comme chez le *Bacillus violaceus*, dont la couche gélatineuse violette réunit les cellules en zooglées sur les milieux solides, qui seuls permettent la formation du pigment. Tantôt enfin le pigment diffuse dans le milieu ambiant et le colore d'une façon plus ou moins uniforme, ainsi qu'on l'observe dans le plus grand nombre des Bactéries chromogènes.

Chez certaines espèces endochromées, le pigment ne paraît diffuser à l'extérieur qu'après la mort de la cellule; c'est du moins l'avis de Schottelius pour le *Bacillus prodigiosus*. Macé, il est vrai, a observé dans une culture de ce microbe, entre des cellules bien vivantes, des amas de granulations plus ou moins grosses, colorées en rouge rubis très brillant; Eidam a remarqué de même que le pigment du *Bacillus melanosporus* peut former un précipité granuleux dans le milieu ambiant. Mais ces granulations pouvaient provenir de cellules mortes.

Exceptionnellement, la matière colorante apparaît à l'état cristallisé, ainsi que Guignard et Sauvageau l'ont constaté pour le *Bacillus chlororaphis*, dont le pigment se montre, dans les cultures dépourvues de fluorescence, sous la forme de très longues aiguilles cristallines de couleur vert chlorophylle, presque insolubles dans tous les véhicules neutres. Beyerinck a remarqué aussi que la matière colorante du *Bacillus cyaneo-fuscus* donne de petits cristaux d'abord verdâtres, puis bleus, devenant finalement bruns par oxydation. Dans ces deux cas, il est possible que le pigment imprègne simplement des cristaux amidés ou protéiques.

Diverses espèces produisent, outre le pigment que l'on peut considérer comme caractéristique pour elles, une matière à fluorescence verte (*Bacillus pyocya-*

*neus*, *B. syncyanus*); un plus grand nombre ne donnent que la fluorescence. Les nuances varient d'ailleurs sensiblement pour une même espèce, et même on a vu, chez certaines, toute la gamme des couleurs. Un bacille, étudié par Macé et Thiry, fournit, en culture sur gélatine peptonisée, le rouge, le jaune, le bleu et d'autres nuances spectrales. Il n'offre pas de fonction chromogène en bouillon; les diverses teintes semblent dépendre des conditions de milieu et de température.

Les Bactéries chromogènes, si l'on en excepte la plupart de celles qui sont fluorescigènes, sont surtout des saprophytes, qu'on trouve sur le lait, le pain, la viande, le riz cuit, etc. Les espèces à pigment rouge ou proches du rouge paraissent être les plus fréquentes.

Le plus souvent, les pigments ne se forment qu'au contact de l'air; c'est en partie la raison pour laquelle les milieux solides, à la surface desquels ils apparaissent beaucoup plus fréquemment que dans les milieux liquides, sont les plus favorables à la culture des espèces chromogènes. Quelques-uns peuvent dériver par oxydation d'un principe incolore fabriqué par la cellule; cette question, toutefois, est encore très obscure.

La nature du milieu, sa réaction neutre, acide ou alcaline, la température ont une grande influence. Le *Bacillus syncyanus*, ou Bacille du lait bleu, ne développe aucune matière colorante dans les solutions de sucre ou de peptone; en milieu neutre, dans le lait frais, dont la réaction est amphotère, le pigment est d'abord gris ardoisé; il passe au bleu quand la réaction devient acide; les alcalis font virer la couleur au rouge plus ou moins violacé. Par contre, la matière colorante du Bacille pyocyanique apparaît avec la réaction ammoniacale de la culture.

La lumière peut n'avoir aucune action sur la production du pigment. Des cultures de *Bacillus prodigiosus* et de *Bacillus violaceus*, faites et conservées à l'obscurité, se montrent après quelques semaines tout aussi colorées que d'autres faites en même temps au grand jour. Cependant, elle l'entrave dans certains cas, par exemple chez le *Bacillus mycoides roseus*, dont les colonies ne deviennent rouges qu'à l'obscurité. Il en est de même pour le *B. lactis erythrogenes*. Mais, tandis que celles du premier perdent leur couleur à la lumière, celles du second la conservent. Nous avons eu aussi l'occasion de faire remarquer que le Bacille rouge de Kiel perd sa coloration au soleil, surtout en présence de l'air.

D'une façon générale, on peut dire que toutes les conditions qui peuvent diminuer le développement, telles que l'âge, la lumière et la chaleur, les antiseptiques, font aussi décroître le pouvoir chromogène. On en verra la preuve un peu plus loin.

Les caractères physico-chimiques de la plupart des pigments sont encore fort peu connus. Schrœter, Griffiths et d'autres observateurs ont montré que souvent ils présentent, dans l'ensemble de leurs réactions et de leurs propriétés optiques, une grande analogie avec les matières colorantes d'aniline. Plusieurs cependant en diffèrent d'une façon notable, par exemple le pigment bleu du *Bacillus syncyanus*, que, seules, l'eau acidulée et la glycérine peuvent dissoudre faiblement.

L'action des dissolvants neutres sur la matière colorante est d'ailleurs très variable. Cette dernière peut être soluble dans l'eau et dans l'alcool (Bacille rouge de Kiel, de la sardine, etc.), ou soluble dans l'eau, mais insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme (*Micrococcus cyaneus*, *Bacillus synxanthus*, *B.*

*indicus*, etc.), ou insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool (*Micrococcus luteus*, *M. ochroleucus*, *M. fulvus*, *Sarcina aurea*, *Bacillus luteus*, *B. prodigiosus*, *B. violaceus*, etc.). ou à peu près insoluble dans les véhicules neutres (*M. aurantiacus*, *Sarcina rosea*, *Bacillus lactis erythrogenes*, *B. syncyanus*, *B. chlororaphis*, *B. cæruleus*, *B. melanosporus*, etc.). Quand elle se dissout dans l'alcool, elle peut, suivant les cas, être ou ne pas être soluble dans le chloroforme, l'éther, la benzine, etc.

La difficulté d'obtenir des pigments de composition définie et toujours identiques à eux-mêmes enlève à leur examen spectroscopique une partie de son intérêt. La question mériterait pourtant d'être reprise. On sait que la matière colorante du *Bacillus prodigiosus* montre au spectroscope deux bandes d'absorption caractéristiques, une forte dans le vert, une plus faible dans le bleu; celle du *B. lactis erythrogenes* offre deux bandes noires entre les raies D et E et une autre dans le bleu; celle du *B. rosaceus metalloides* laisse passer les rayons rouges, orangés et jaunes et éteint tous les autres.

Parmi les Chromobactéries, l'une des plus intéressantes, au point de vue qui nous occupe, est le Bacille pyocyanique.

Fordos, le premier, isola la pyocyanine à l'aide de l'ammoniaque et du chloroforme. Gessard fit ensuite de ce pigment et de ceux qui l'accompagnent dans les cultures du Bacille pyocyanique une étude spéciale. Agité avec les cultures alcalinisées à l'aide de l'ammoniaque, le chloroforme se colore en bleu de ciel foncé et contient, outre la pyocyanine, un pigment jaune ou pyoxanthose, et des matières grasses. L'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique étendu d'eau s'empare de la pyocyanine et donne avec elle une combinaison rouge. Mise ensuite en liberté par un alcali, la pyocyanine est dissoute dans le chloroforme, qui la laisse cristalliser par évaporation sous formes d'amas bleu foncé, que l'on peut dissoudre dans l'eau chaude pour obtenir, par évaporation lente, des aiguilles isolées ou groupées en aigrettes, en étoiles ou en faisceaux, parfois des octaèdres ou des tables rhombiques ou hexagonales. La pyocyanine se dissout aussi dans l'alcool; elle est moins soluble dans l'éther. Les acides la font passer au rouge en donnant des composés salins; c'est une base que l'on peut rapprocher des ptomaïnes ou des alcaloïdes. Elle ne paraît pas toxique, même à forte dose.

L'air et les agents oxydants transforment la pyocyanine en pyoxanthose, qui se dissout également, comme on l'a vu, dans le chloroforme, et peut cristalliser en petites aiguilles jaunes.

Le microbe sécrète aussi, dans les milieux ordinaires, un pigment verdâtre, qui leur communique une fluorescence verte, dont l'apparition peut être tout à fait indépendante de celle de la pyocyanine. Ce troisième pigment, moins connu, est soluble dans l'alcool ordinaire, insoluble dans le chloroforme, l'éther, l'alcool amylique; sa solution ammoniacale donne une belle fluorescence à la lumière réfléchie et une coloration jaune à la lumière transmise. Ajoutons encore que certaines différences, portant principalement sur les pigments autres que la pyocyanine, ont été signalées par divers auteurs, suivant les milieux de culture employés dans leurs recherches.

La fluorescence, qui se manifeste, comme on l'a fait remarquer, dans les cultures d'un certain nombre d'autres Bactéries, ne paraît se produire que dans les milieux d'origine animale; les milieux végétaux semblent impropres à sa formation. Les plus connues, parmi les espèces fluorescigènes autres que le

*Bacillus pyocyaneus*, sont les suivantes : *Bacillus fluorescens liquefaciens*, *B. fl. putridus*, *B. fl. albus*, *B. erythrosporus*, *B. syncyanus*.

Au point de vue physico-chimique, on ne connaît guère de cette fluorescence que sa disparition par les acides, sa réapparition et son exagération par les alcalis. La substance qui la produit est-elle semblable à celle observée par R. Dubois dans le sang vert des Pyrophores, à laquelle il assigne des caractères analogues? On ne le sait pas davantage. Flügge avait fait jadis de la fluorescence l'attribut des deux bacilles qui viennent d'être cités en premier lieu; mais aujourd'hui, c'est un caractère devenu banal.

Les matières colorantes qui la produisent, et qui semblent communes à plusieurs espèces microbiennes, forment-elles une série analogue, par exemple, à celle des acides gras, qui se retrouvent les mêmes avec plusieurs Bactéries différentes et par suite ne sont caractéristiques d'aucune? C'est une hypothèse que Duclaux considère comme assez vraisemblable.

Dans ses intéressantes recherches, Gessard s'est surtout appliqué à préciser les conditions qui permettent au Bacille pyocyanique et au Bacille du lait bleu d'exercer leur fonction fluorescigène. Étendant les observations de ses prédécesseurs, il a montré qu'on peut modifier et même supprimer à volonté la fonction pigmentaire sans atteindre la vitalité du microbe et créer ainsi, chez les Bactéries chromogènes, des races incolores, comme on crée des races atténuées chez les microbes pathogènes. A n'envisager même que le point de vue théorique, cette étude offre l'intérêt considérable qui s'attache à toutes les questions qui ont trait au problème toujours controversé de l'espèce.

Schottelius, le premier, avait réussi à supprimer la fonction pigmentaire du *Bacillus prodigiosus* en soumettant des cultures successives à la température de 38° à 39°, les semis étant prélevés sur les parties les plus décolorées de ces cultures. Après la dixième environ, le microbe, replacé à la température ordinaire, ne reprend que çà et là une teinte rose; de nouvelles cultures deviennent totalement incolores. L'odeur de triméthylamine, si caractéristique dans les cultures de ce microbe, disparaît en même temps.

En essayant dans les meilleures conditions de milieu nutritif, d'aération et de température, de faire recouvrer au microbe sa faculté chromogène, Schottelius l'a vu réapparaître en partie.

Le même résultat a été obtenu par Wasserzug avec des milieux liquides ou solides légèrement alcalins, à une température inférieure à 37°, mais l'auteur ne parle pas des tentatives qu'il a pu faire en vue de provoquer la réapparition du pouvoir chromogène.

Avec le Bacille rouge de Kiel, Laurent a obtenu des colonies incolores, soit par l'action de la chaleur, soit par l'action des acides, soit par l'insolation; il a déterminé les conditions dans lesquelles les races obtenues peuvent redevenir chromogènes.

Dans ses expériences sur les antiseptiques, Bouchard a vu qu'on peut atténuer ou supprimer à volonté, suivant les doses, la formation des pigments bleu et vert chez le Bacille pyocyanique. Guignard et Charrin ont fait la même remarque au cours de leurs observations sur les changements morphologiques de ce microbe; puis Wasserzug a étudié l'action exercée sur la fonction chromogène par divers composés minéraux ou organiques. Des observations du même genre sur le Bacille pyocyanique ou sur des microbes différents sont dues à Roger, Courmont et Rodet.

Plus récemment, Charrin et Phisalix ont aboli la sécrétion pigmentaire du même Bacille du pus bleu en faisant, à 42°,5, des cultures successives qui servaient à de nouvelles cultures placées à 50°. Le procédé est le même que celui qui avait servi à l'un des auteurs pour obtenir une Bactéridie asporogène. Les cultures décolorées de la sorte n'ont pas reproduit la matière colorante, même dans les conditions qui semblaient les plus favorables; mais il reste à savoir si d'autres conditions ne permettraient pas d'y parvenir.

Pour dissocier la fonction polychromogène et supprimer la sécrétion de tel ou tel pigment, Gessard a eu recours à divers moyens, qui permettent de distinguer quatre races chez le Bacille pyocyanique : 1° une race type, à la fois pyocyanogène et fluorescigène, dans le bouillon ordinaire; — 2° une race fluorescigène, obtenue soit par culture de la race type sur albumine d'œuf pure ou additionnée de glycérine, soit par l'action de la chaleur (5 minutes à 57°) sur la race type cultivée en bouillon; — 3° une race pyocyanogène, qui prend naissance quand, après une longue série de cultures sur albumine, la race type est reportée dans le bouillon, où elle perd sa fonction fluorescigène pour ne former que de la pyocyanine; — 4° une race sans pigment, que l'on peut produire soit par dégradation spontanée de la race pyocyanogène, soit par l'action de la chaleur (5 minutes à 57°) sur la même, soit encore par l'action de la chaleur (5 minutes à 58°) sur la race fluorescigène.

D'autres procédés peuvent être également mis en œuvre pour arriver à ces résultats, et l'on peut même imaginer des types de races intermédiaires.

Radais a fait connaître récemment une nouvelle race du même microbe, qui produit sur le plus grand nombre des milieux nutritifs un pigment brun communiquant bientôt à la masse entière une coloration d'un noir intense. Ce pigment succède, sur divers milieux, à un pigment vert fluorescent; il est soluble dans l'eau et la glycérine, insoluble dans le chloroforme, l'éther, la benzine. La race qui le fournit, provenant d'une ulcération gommeuse de la jambe, chez l'homme, s'est maintenue constante, en dehors de l'organisme animal, pendant trois mois environ. Ce n'est qu'au bout d'une longue série de cultures en milieux artificiels que la bactérie a manifesté un premier indice de retour à la race type, par production de pyocyanine, accompagnant le pigment brun.

Quant aux changements morphologiques qui accompagnent ces variations fonctionnelles, ils sont presque insignifiants. Comment dès lors pourra-t-on distinguer la race fluorescigène du Bacille pyocyanique des microbes étrangers capables de faire de la fluorescence, ou bien une race incolore du même Bacille du nombre infini des microbes dépourvus de fonction chromogène? Par le moyen suivant : si l'on reporte dans un milieu à la gélose-peptone glycérinée l'une quelconque des races obtenues par Gessard, la sécrétion de pyocyanine s'y montre à nouveau.

Bien qu'une sécrétion pigmentaire ne puisse être considérée, en général, comme un caractère spécifique, on peut pourtant dire, dans le cas actuel, que la pyocyanine est un des plus importants, sinon le plus important, parmi les caractères du Bacille pyocyanique. Elle reparaît, en effet, dans un milieu approprié, de la même façon que, chez la Bactéridie charbonneuse atténuée au point de ne plus tuer même le cobaye, la virulence restée dans le germe affaibli trouve dans la souris un milieu particulièrement favorable et sensible, qui lui permet aussi de reparaître et de révéler la spécificité de la Bactéridie.

[L. GUIGNARD.]

Gessard a obtenu des résultats analogues avec le Bacille cyanogène du lait, qui sécrète un pigment bleu, différent de la pyocyanine, et un pigment verdâtre fluorescent, comparable sous tous les rapports à celui du Bacille pyocyanique. Toutefois, pour les races dérivées du Bacille cyanogène, il n'a pas trouvé de milieu aussi favorable que pour celle de l'autre microbe à la restitution du pouvoir chromogène.

Ainsi, ces deux organismes, dont les races fluorescigènes ou incolores ne se distinguent plus de beaucoup d'autres microbes, sont des exemples frappants de la variabilité de certains symptômes pour un même microbe et de l'identité de ces symptômes pour des microbes différents.

Dans la production de la fluorescence par les deux microbes étudiés, Gessard fait jouer aux phosphates un rôle capital, soit que ces derniers existent en nature, soit qu'ils proviennent du dédoublement de certains composés, tels que la lécithine, dans les milieux de culture. L'aliment n'aurait qu'un rôle secondaire, pourvu qu'il renferme des phosphates.

Toutefois, des observations plus récentes sur divers microbes fluorescents tendent à montrer que cette manière de voir ne peut être généralisée. De ses recherches sur un bacille voisin du *Bacillus fluorescens putridus* de Flügge, Lepierre conclut que la fonction fluorescigène est très complexe; elle est intimement liée non seulement à la nature de l'élément azoté, mais aussi de l'élément carboné; de plus, l'augmentation de la quantité de phosphates, au delà de celle qui est nécessaire pour assurer la culture microbienne, n'exerce sur cette fonction presque aucune influence. Avec le microbe en question, l'albumine crue ne donne qu'un développement insignifiant, sans fluorescence; l'addition de phosphates ne fournit qu'une fluorescence excessivement faible. Dans l'albumine cuite, au contraire, le microbe se développe bien; la fluorescence s'y manifeste et se conserve plusieurs mois; mais si l'on ajoute des phosphates alcalins, les cultures, verdâtres au début, n'ont plus aucune fluorescence après une semaine. Ce résultat, en partie opposé à celui que donne l'albumine crue, démontre déjà la complexité de la fonction chromogène. Parmi les peptones, celles qui dérivent de l'action de la pepsine sont éminemment propres à l'apparition de la fluorescence, tandis que celles qui proviennent de l'action de la pancréatine ne fournissent presque jamais de fluorescence, bien que le microbe s'y développe avec énergie. De plus, les sucres, la glycérine, etc., peuvent diminuer ou supprimer la fonction fluorescigène quand on les ajoute à certains milieux de culture : tel est le cas du glucose et de la lactose, qui, à la dose de 5 pour 100, empêchent toute fluorescence dans les peptones fluorescigènes.

En somme, la fluorescence ne paraîtrait donc pas être l'apanage exclusif d'une fonction ou d'un élément chimique; des groupements moléculaires très différents jouiraient de la propriété de la manifester, et l'addition des phosphates n'entraînerait pas, d'après Lepierre, le développement de la fluorescence dans les milieux qui ne la manifestaient pas au début.

Cathelineau est arrivé à une conclusion analogue en étudiant le *Bacillus viridis* de Lesage; Nicolle et Zia Bey, ayant expérimenté sur divers échantillons de Bacille pyocyanique, pensent également que, si l'existence des phosphates est des plus favorables à la formation du pigment fluorescent, elle ne constitue pas une condition vraiment indispensable.

Nous ne pensons pas devoir insister sur l'opinion que Thumm a cru pouvoir

émettre, dans ces derniers temps, au sujet de la fonction pigmentaire chez les microbes fluorescigènes. Pour cet auteur, les pigments que l'on considère comme distincts, la pyocyanine comprise, dériveraient tous d'une seule et unique substance de couleur jaune, qu'il pense avoir isolée et qui donnerait, suivant la quantité d'ammoniaque formée dans les milieux de culture, tous les pigments observés chez les microbes en question.

Quoi qu'il en soit, les faits révélés par l'étude de la fonction pigmentaire dans l'ensemble des Bactéries chromogènes sont des plus intéressants. Laissant de côté, pour y revenir ultérieurement, les idées qu'ils soulèvent au point de vue de l'espèce en bactériologie, nous voyons que la fonction pigmentaire est subordonnée à un ensemble de conditions qui dépendent à la fois du milieu de culture, de l'âge et de la qualité du microbe. Comme la virulence des espèces pathogènes, elle peut être modifiée pour ainsi dire au gré de l'expérimentateur; et, de même que l'animal vivant permet d'apprécier les variations de la virulence, de même la culture peut déceler les variations de la fonction pigmentaire. On crée des races chez les microbes chromogènes, comme on en crée chez les microbes virulents. Non seulement on arrive à concevoir la vie sans la fonction, mais on parvient à dissocier la fonction elle-même chez les espèces chromogènes.

La sécrétion de pigments divers par une même cellule microbienne n'a d'ailleurs rien de plus étonnant que la production par la cellule du Pavot, par exemple, des nombreux alcaloïdes de l'opium, dont la physiologie nous révèle les propriétés si différentes, narcotiques chez les uns, convulsivantes chez les autres. Il n'est pas plus difficile de concevoir que la même culture renferme, à côté de la toxine qui tue, un principe différent qui vaccine.

La production de races incolores chez les microbes chromogènes et de races atténuées chez les microbes pathogènes est, au fond, un fait du même ordre que celui de la disparition suivant les milieux, les climats, des principes toxiques chez les végétaux supérieurs : en Écosse, la Ciguë ne forme plus de conicine; dans les régions froides, l'Aconit perd ses propriétés vénéneuses. Mais, transportées sur d'autres sols, ces plantes reprennent leur toxicité, de même que les microbes retrouvent, dans les conditions favorables, leurs propriétés chromogènes ou virulentes.

On pourrait presque dire, sous ce rapport, que le pouvoir chromogène et la virulence sont des fonctions de luxe, puisque, en somme, ces fonctions, distinctes de la nutrition élémentaire et de la multiplication, ne sont indispensables ni à la vie, ni à la reproduction du micro-organisme. Et même, dans certains cas où la virulence, par exemple, disparaît en l'absence des conditions nécessaires à sa manifestation, il semble, non seulement que le développement n'en soit pas affecté, mais qu'il se fasse de plus en plus rapidement. Ainsi paraît-il en être du Bacille de la tuberculose qui, très virulent quand on le cultive sur des milieux solides, perd assez vite sa virulence en milieux liquides, alors que sa culture dans ces milieux se fait de plus en plus abondante et rapide. La glycérine, et aussi le glucose, sont pour le Bacille de la tuberculose des aliments qui semblent favoriser la force végétative du microbe aux dépens de la virulence. C'est la tendance au saprophytisme, à l'indifférence au point de vue pathogénique.

[L. GUIGNARD]

### 3° SULFOBACTÉRIES

Les organismes connus sous le nom de Sulfuraires ou Sulfobactéries possèdent en commun ce caractère physiologique, d'avoir besoin de soufre pour vivre et de l'emmagasiner dans leur protoplasme. Ils ne se développent abondamment que dans les eaux renfermant de l'hydrogène sulfuré; les sources sulfureuses sont par conséquent leur habitat naturel. On les trouve aussi dans les marais, les eaux stagnantes du rivage de la mer, partout où se rencontrent des détritus de plantes et d'animaux en voie de putréfaction.

En dehors des sources sulfureuses, le développement des Sulfobactéries dépend de l'activité d'autres micro-organismes, qui leur préparent les conditions dont elles ont besoin. Il faut, avant tout, que les eaux renferment du sulfate de chaux. Les actions réductrices exercées par les Bactéries de la putréfaction transforment ce sulfate en sulfure, lequel, sous l'influence des acides, dégage de l'hydrogène sulfuré; dès lors, le milieu est propre au développement des Sulfobactéries. C'est ainsi, par exemple, que l'hydrogène sulfuré prend naissance quand la cellulose fermente dans une eau séléniteuse; il se fait en même temps du carbonate de chaux; tandis que, dans une eau exempte de sulfate de chaux, il se dégage du gaz des marais et de l'acide carbonique.

Dans les conditions naturelles ou artificielles propres au développement des Sulfobactéries, on voit apparaître non des formes isolées, mais un mélange de formes diverses. Là où il semblait n'en exister aucune en l'absence d'hydrogène sulfuré, on en trouve bientôt un nombre assez grand, ce qui prouve que ces Bactéries ont toutes les mêmes caractères physiologiques, du moins au point de vue du rôle que l'hydrogène sulfuré, c'est-à-dire le soufre, joue dans leur existence.

Au point de vue morphologique, les Sulfobactéries comprennent des formes très différentes; en outre, les unes sont incolores, les autres colorées en rose, rouge ou violet, ce qui permet de les diviser en deux groupes bien distincts.

A. — Les Sulfobactéries incolores habitent principalement les sources sulfureuses, où elles forment la « barégine » ou « glairine ». On a remarqué depuis longtemps dans leurs cellules des granulations de soufre, présentant l'aspect de gouttelettes réfringentes. Ce soufre est à l'état amorphe durant la vie; il ne cristallise qu'après la mort, quand on a tué les cellules par la chaleur, l'eau distillée, l'acide picrique, etc. Les cristaux ont la forme de prismes monocliniques ou d'octaèdres rhombiques; un même cristal peut prendre naissance aux dépens des granules de soufre contenues dans plusieurs cellules voisines. Ce soufre est facilement soluble dans l'alcool absolu et le sulfure de carbone.

Le groupe des Sulfobactéries incolores comprend les deux genres *Beggiatoa* et *Thiothrix*, qui ont été nettement distingués par Winogradsky. Les espèces peu nombreuses qu'ils comprennent sont représentées par des filaments libres et mobiles chez les *Beggiatoa*, fixés par un bout et immobiles chez les *Thiothrix*.

B. — Les Sulfobactéries colorées se rencontrent aussi, comme les précédentes, dans les eaux sulfureuses; mais elles se développent surtout dans les milieux riches en hydrogène sulfuré provenant de la décomposition de matières organiques. Elles sont caractérisées par la présence de la bactério-purpurine et emmagasinent également le soufre dans leurs cellules. Winogradsky en dis-

tingue une douzaine de genres (*Thiocystis*, *Lamprocystis*, *Thiopedia*, *Chromatium*, etc.).

On a, pendant longtemps, attribué aux Sulfobactéries la production de l'hydrogène sulfuré et l'on pensait que ce gaz prend naissance grâce à la réduction exercée par ces organismes sur les sulfates contenus dans les eaux, après quoi des grains de soufre apparaissent dans la cellule par oxydation de l'hydrogène sulfuré. Mais les observations de Winogradsky ont montré que la production et l'oxydation de l'hydrogène sulfuré sont deux phénomènes distincts, produits par des organismes différents. Ce sont des Bactéries anaérobies de la putréfaction qui réduisent le sulfate de chaux en hydrogène sulfuré; puis les Sulfuraires, êtres aérobies, oxydent cet hydrogène sulfuré en donnant du soufre.

Quand on introduit, en effet, des *Beggiatoa* impurs dans de l'eau chargée de sulfate de chaux et contenue dans un vase ouvert, l'hydrogène sulfuré ne se dégage qu'après plusieurs jours. A ce moment, le liquide renferme des organismes divers, mais les *Beggiatoa* ne se multiplient qu'après la formation de l'hydrogène sulfuré. Si le vase est fermé, ce gaz prend également naissance et continue à se former pendant longtemps, mais les *Beggiatoa* périssent vite, dès que l'oxygène a disparu : ils n'interviennent donc pas dans la réduction des sulfates, laquelle est due aux organismes de la putréfaction.

Bien que Winogradsky n'ait pas réussi à isoler les *Beggiatoa* et à les cultiver à l'état de pureté complète, il a su se placer dans des conditions qui montrent nettement : 1° que les *Beggiatoa* placés dans une eau renfermant une petite quantité d'hydrogène sulfuré se remplissent de granules de soufre; 2° qu'ils perdent rapidement ces granules quand on les met dans une eau de source exposée à l'air; 3° que dans une eau chargée de gypse, ils se comportent exactement comme dans l'eau pure, en perdant d'abord leur soufre et en finissant par périr; 4° que si, dans cette même eau contenant du gypse, il se produit quelque phénomène de putréfaction due à d'autres organismes vivants ou morts dont il est à peu près impossible de débarrasser les *Beggiatoa*, ces derniers peuvent très bien conserver leur soufre ou en reprendre s'ils l'ont perdu, parce que la putréfaction survenue fournit de l'hydrogène sulfuré dont ils réalisent l'oxydation. Par là s'explique l'erreur de ceux qui, ayant mis des *Beggiatoa* dans une eau séléniteuse, leur avaient attribué la production d'hydrogène sulfuré; en réalité, ils avaient introduit en même temps dans leur liquide des impuretés organiques et des microbes anaérobies, qui, faisant putréfier la matière organique en présence du sulfate ce chaux, avaient donné de l'hydrogène sulfuré.

L'habitat naturel des *Beggiatoa* est en parfaite harmonie avec ces résultats d'expérience. Ils ne se rencontrent pas seulement, en effet, dans les sources sulfureuses, mais aussi dans les eaux séléniteuses où des matières organiques se décomposent avec production d'hydrogène sulfuré. En outre, ils vivent au voisinage de la surface des liquides, où ils se trouvent en rapport avec l'oxygène qui leur est nécessaire pour l'oxydation du soufre.

Les Sulfuraires apparaissent ainsi comme des êtres ayant besoin d'hydrogène sulfuré pour vivre, alors que ce gaz est un poison pour tant d'autres. Toutefois, elles meurent dans des solutions un peu concentrées d'hydrogène sulfuré; il faut que la proportion de ce corps soit modérée, mais constante. L'accès de l'air doit être libre, puisque ce sont des aérobies; la teneur du liquide en matières organiques doit être tout à fait minime, mais constante aussi. Toutes ces condi-

tions ne sont réalisables que par le renouvellement fréquent du liquide approprié à la culture : c'est précisément ce qui a lieu dans les sources sulfureuses.

Mais le dépôt du soufre dans les cellules est-il bien réellement un phénomène physiologique et ne provient-il pas d'une action chimique ordinaire dans laquelle la vie de l'être n'aurait rien à voir? On sait que l'hydrogène sulfuré s'oxyde à l'air en donnant un dépôt de soufre et que, dans les eaux thermales précisément, une oxydation prolongée peut transformer ce gaz en acide sulfurique. Or, Winogradsky prouve que les filaments des *Beggiatoa*, dans les conditions où ils perdent leur soufre, le transforment en acide sulfurique, lequel est aussitôt neutralisé par les carbonates absorbés par la cellule vivante, et éliminé sous forme de sulfate, car jamais le liquide de culture ne devient acide. Il montre aussi que jamais l'oxydation de l'hydrogène sulfuré et sa transformation en acide sulfurique ne se font aussi vite en l'absence qu'en la présence des *Beggiatoa*; les filaments de ces plantes, morts ou tués par la chaleur, ne perdent pas leur soufre dans les conditions où les filaments vivants s'en débarrassent en quelques heures. Il s'agit donc bien là d'un phénomène physiologique. En l'absence de soufre, la nutrition s'arrête, la mort arrive plus ou moins rapidement.

Les Sulfuraires ont donc la propriété de décomposer l'hydrogène sulfuré ; elles le brûlent en déposant du soufre dans leurs cellules; elles oxydent le soufre et le transforment en acide sulfurique.

Quant aux Sulfobactéries colorées, elles sont capables, comme les précédentes, de vivre dans des liquides contenant de l'hydrogène sulfuré, de se garnir de soufre et de transformer ce corps en acide sulfurique. Mais elles supportent pour la plupart, comme on l'a dit, des solutions d'hydrogène sulfuré beaucoup plus concentrées et présentent le fait singulier d'organismes auxquels l'oxygène est indispensable et qui pourtant se comportent presque comme des anaérobies, vivant de préférence dans la profondeur des liquides, là où les espèces incolores ne peuvent le faire.

Dans la mer Noire, on trouve en abondance des Sulfobactéries rouges, qui détruisent l'hydrogène sulfuré produit par d'autres Bactéries. A 200 mètres de la surface, l'eau renferme partout de l'hydrogène sulfuré, dans la proportion de 55 centimètres cubes par litre. La quantité de ce gaz va en augmentant avec la profondeur et atteint $6^{cc},55$ par litre à 2570 mètres; elle est donc 20 fois plus grande au fond de la mer que vers la surface. La formation de l'hydrogène sulfuré est due à des Bactéries qui possèdent un caractère anaérobie très manifeste et se développent à partir d'une profondeur de 200 mètres, à une température de 9°, en empruntant leur carbone aux varechs en voie de décomposition et en décomposant les sulfates dissous. La production d'ammoniaque, qui accompagne dans ce cas celle de l'hydrogène sulfuré, réalise les conditions nécessaires pour que l'eau de mer, chargée de sels de fer, donne lieu à des dépôts vaseux dont la couleur varie du gris verdâtre au rouge brun. Le même phénomène se produit dans les golfes marécageux d'Odessa.

Parmi les Sulfobactéries colorées qui décomposent l'hydrogène sulfuré ainsi formé, Yégounoff a surtout trouvé des formes spiralées, constituées par des vibrions accolés bout à bout, qui ressemblent, quand ils sont isolés, au Bacille virgule. Ces organismes, mobiles, ayant besoin d'oxygène, s'amassent dans les points qui conviennent le mieux à leur existence et forment, à un certain

niveau, là où ils trouvent de l'hydrogène sulfuré, une colonie immense qui oxyde tout le gaz sulfhydrique remontant de la profondeur.

Comme les Sulfobactéries incolores, les espèces colorées se contentent de minimes proportions de substances organiques. Winogradsky se servait, dans ses cultures, d'une eau de source qui n'en renfermait que des traces et à laquelle il ajoutait de 5 à 10 milligrammes pour 100 de butyrate ou de formiate de chaux, ou d'acétate de soude. L'addition de peptone ou d'extrait de viande n'offrait aucun avantage.

Comment expliquer ces propriétés singulières, qui font de l'ensemble des Sulfobactéries des êtres à part? Quelle est la signification du processus d'oxydation du soufre et quels sont ses rapports avec la vie?

Pour Winogradsky, ce processus correspond à la respiration, quoiqu'il en diffère essentiellement par ses caractères. Chez les Sulfobactéries, la division, l'accroissement, les mouvements n'existent qu'aussi longtemps que le soufre est présent dans les cellules; s'il vient à manquer, elles se désorganisent et meurent. Le soufre paraît donc être le seul élément respiratoire. Il joue le même rôle que les hydrates de carbone chez les autres organismes; son oxydation est la seule source d'énergie et, quand il fait défaut, aucun autre élément ne peut le remplacer. Il n'y a donc, apparemment, aucun motif d'admettre qu'il existe parallèlement un autre processus d'oxydation avec dégagement d'acide carbonique, d'autant que la faible quantité de matières organiques dont ces êtres se contentent, et qui serait insuffisante à d'autres Bactéries, ne pourrait suffire à la production de l'énergie nécessaire à la vie.

Cependant, il paraît bien difficile de séparer aussi profondément les Sulfobactéries des autres cellules vivantes. Si les expériences de Winogradsky démontrent le rôle capital du soufre, elles ne prouvent pas que, dans leur respiration, ces êtres ne transforment pas le carbone en acide carbonique. Il semble assurément plus rationnel de penser que la force vive, produite par l'oxydation du soufre, est employée à décomposer l'acide carbonique formé par l'acte respiratoire. Étant donnée la minime quantité d'énergie dépensée sous la forme de travail mécanique (locomotion, division), il est, en effet, peu admissible que la totalité, relativement énorme, de l'énergie actuelle fournie par la combustion du soufre soit perdue à l'extérieur comme chaleur et qu'une partie au moins n'en soit pas utilisée au profit direct de l'organisme.

### 4° FERROBACTÉRIES

On trouve dans les eaux ferrugineuses des Bactéries pourvues d'une gaine imprégnée d'oxyde de fer hydraté, qui leur donne une couleur de rouille. Ehrenberg avait attribué à ces organismes les dépôts de fer limoneux qu'on trouve en abondance dans certaines régions.

Cohn pense que la formation de ce dépôt ocreux dans la gaine est sous la dépendance du fonctionnement vital de la cellule et le compare à celui de la silice dans la carapace des diatomées. Zopf, au contraire, ne voit là qu'une précipitation purement mécanique.

Parmi ces Bactéries, le *Leptothrix ochracea* est une des mieux connues depuis les observations de Winogradsky. Elle se présente sous forme de filaments fixés par un bout, composés de nombreux articles ou bâtonnets, entourés d'une

gaine gélatineuse dont l'épaisseur, à la base du filament, atteint jusqu'à quatre fois le diamètre de celui-ci. La gaine va en diminuant vers la partie terminale, où elle fait tout à fait défaut. Sa croissance ne marche pas de pair avec celle du filament; à mesure qu'elle s'épaissit et se colore, ce dernier s'en échappe et s'en débarrasse. Ou bien il s'en sépare complètement, ou bien il lui reste adhérent et se met à pousser de nouveau, simulant avec elle de fausses ramifications qui rappellent celles du *Cladothrix dichotoma* et qui l'ont fait rapporter par Zopf à ce dernier. Mais Winogradsky a démontré que le *Leptothrix ochracea* forme une espèce distincte.

Les Bactéries ferrugineuses se rencontrent principalement dans les sources chargées de bicarbonate de fer. On les cultive sans difficulté dans de l'eau renfermant une faible quantité de ce composé, mais elles ne se développent pas s'il fait défaut; elles ne croissent pas davantage dans les milieux de culture ordinaire.

Le carbonate de protoxyde de fer remplirait chez elles, selon Winogradsky, le même rôle que l'hydrogène sulfuré chez les Sulfobactéries. Il est oxydé dans le protoplasme de la cellule et transformé vraisemblablement en une combinaison organique soluble, qui diffuse ensuite dans la gaine où elle laisse déposer de l'hydrate ferrique insoluble. C'est après l'imprégnation complète de la gaine par ce dépôt que la Bactérie quitte son enveloppe ocreuse.

Cette explication du rôle du fer n'est pas admise par tous les auteurs. Molisch pense que ce corps ne joue pas dans la nutrition un rôle plus important que celui de la silice chez les Graminées. Le fer peut être remplacé complètement par le manganèse; il ne pénétrerait pas dans le protoplasme, mais serait simplement précipité dans la gaine. C'est revenir, comme on voit, à l'opinion de Zopf. La formation des dépôts de sesquioxyde de fer hydraté dans la nature ne serait que pour une faible partie le résultat du travail des Bactéries; Molisch n'a rencontré aucune de ces dernières dans la plupart des échantillons de provenance diverse qu'il a examinés.

Mais, de ce que le fer peut être remplacé par le manganèse, il ne s'ensuit pas que l'opinion de Winogradsky soit inadmissible. D'autre part, les résultats négatifs de la recherche dans les amas de fer limoneux ne trouvent peut-être pas, comme on l'a pensé, une explication suffisante dans le fait que les Ferrobactéries quittent la gaine qui les entoure.

En résumé, si le rôle physiologique du fer dans la vie de ces organismes ne semble pas douteux, il pourrait se faire aussi que l'oxydation, qui le fait passer à l'état insoluble, ne soit pas sous la dépendance exclusive du protoplasme et que l'oxygène de l'air intervienne en même temps dans le phénomène.

### 5° NITROBACTÉRIES

La nitrification constitue l'un des phénomènes les plus importants de la nature. C'est surtout à l'état de nitrates que les végétaux supérieurs empruntent au sol l'azote dont ils ont besoin. Par une série de transformations successives, opérées par des micro-organismes divers, les matières azotées du sol sont amenées à l'état d'acide carbonique, d'eau et d'ammoniaque. L'azote revêt ainsi la forme minérale. Les nitrates eux-mêmes sont réduits à l'état d'ammoniaque par divers microbes.

A l'état de composé salin, l'ammoniaque peut bien servir d'aliment aux

plantes vertes, comme Müntz l'a mis en évidence; mais, le plus souvent, elle n'est utilisée qu'après sa transformation en nitrate. La nitrification est également le fait intéressant de la purification des eaux chargées de matières organiques.

Schlœsing et Müntz, en montrant que les nitrates ne se forment plus dans un sol stérilisé, soit par la chaleur, soit par les agents connus comme contraires à la vie en général, ont mis hors de doute l'intervention d'êtres animés; mais il restait à isoler les agents de la nitrification.

Bien des savants tentèrent d'y parvenir. Les uns trouvèrent que le pouvoir nitrifiant appartient à beaucoup d'espèces banales, mais ils n'obtenaient qu'une nitrification insignifiante, manifestée seulement par les réactifs les plus sensibles. Or, l'atmosphère contient constamment de l'acide nitreux et de l'acide nitrique. Heræus avait constaté que plusieurs microbes (*Bacillus prodigiosus*, Bacille typhique, Bacille du charbon, Spirille de Fkinler, etc.) donnent de l'acide nitreux aux dépens de l'ammoniaque; Hueppe avait fait la même remarque pour des Bactéries du sol. Mais la proportion d'acide nitreux ou d'acide nitrique formé était si peu marquée qu'elle ne pouvait servir à expliquer le phénomène de la nitrification.

D'autres observateurs, cherchant à séparer les microbes présents dans un liquide ammoniacal devenu, après ensemencement avec de la terre, le siège d'une nitrification intense, n'en trouvèrent pas un qui eût le pouvoir nitrifiant. C'est qu'ils employaient, comme procédé de séparation, les cultures en milieux gélatinisés, procédé qui ne permettait pas d'exclure les Bactéries saprophytes.

Frankland et Warington s'adressèrent alors à la méthode des dilutions. Ils obtinrent de la sorte des organismes qui produisaient une proportion notable de nitrite aux dépens de l'ammoniaque, mais seulement des traces de nitrate. Au contraire, la nitrification spontanée qui se produit dans la terre engendre uniquement des nitrates, ou du moins la présence de nitrites n'y a été observée que comme une exception.

Ce difficile problème de la nitrification a été résolu par Winogradsky, qui a réussi à isoler du sol, dans lequel ils vivent côte à côte, deux sortes de microbes nitrifiants absolument distincts. Les premiers sont les ferments nitreux, qui transforment l'ammoniaque en acide nitreux, mais ne poussent pas plus loin l'oxydation; les seconds sont les ferments nitriques, qui changent les nitrites en nitrates, mais sont incapables d'oxyder l'ammoniaque.

Winogradsky a reconnu d'abord ce fait inattendu, et qui explique en partie les échecs antérieurs, à savoir que la moindre trace de matière organique dans le milieu de culture entrave la multiplication de ces Bactéries. Dans ses premières recherches, faites par la méthode des dilutions, le liquide employé contenait du sulfate d'ammoniaque, du phosphate de potasse et du carbonate de chaux (1 gramme de chaque sel pur dans 1000 grammes d'eau distillée). Mais ce liquide, si défectueux pour les micro-organismes ordinaires, laissait encore à désirer pour l'isolement certain des espèces nitrifiantes.

L'auteur lui substitua alors un milieu de culture formé par de la silice colloïdale, qu'il additionnait d'un mélange de sulfate d'ammoniaque et de magnésie, de phosphate de potasse, avec traces de chlorure de calcium et carbonate de soude, ce dernier sel pouvant être avantageusement remplacé par le carbonate de magnésie. La gelée siliceuse ainsi obtenue est légèrement opaque, et c'est par des taches transparentes que se révèlent les colonies, grâce à la dissolution du carbonate de magnésie par l'acide qu'elles produisent. C'est

à peine si les colonies sont visibles à l'œil nu; mais, à un faible grossissement, elles présentent un aspect tout à fait caractéristique. On peut ainsi prélever la semence sur une colonie isolée et la transporter soit sur le même milieu, soit dans le liquide précédemment indiqué.

Ce milieu solide s'est montré très avantageux pour l'isolement des Nitrobactéries, les autres microbes ne s'y développant que très difficilement. Cependant, les Nitrobactéries n'y forment pas de ces larges colonies comme on est habitué à en voir dans les cultures sur gélatine des Bactéries ordinaires.

Appliqué à des terres d'origine variée, le procédé a permis d'obtenir les deux sortes de ferments nitreux et nitriques, à l'état de pureté. Les ferments nitreux appartiennent, d'après Winogradsky, à deux genres : l'un propre aux terres de l'ancien monde (*G. Nitrosomonas*), l'autre à celles du nouveau monde (*G. Nitrosococcus*). Les ferments nitriques, qui accompagnent les précédents partout où la nitrification se produit, constituent un genre unique (*G. Nitrobacter*).

Mais comment, dans les milieux purement minéraux, les Nitrobactéries peuvent-elles se multiplier indéfiniment et créer leur substance organique? C'est ici que les recherches précédentes ont révélé ce fait imprévu, à savoir que ces êtres peuvent assimiler le carbone de l'acide carbonique, tout en étant dépourvus de tout pigment chlorophyllien ou autre, et cela en l'absence de la lumière. Dès ses premières expériences sur les ferments nitreux, Winogradsky a été amené à penser que la substance organique de ces microbes se forme aux dépens du carbone des carbonates. Cette synthèse se distingue de l'action chlorophyllienne en ce qu'il n'y a pas de dégagement corrélatif d'oxygène.

Plus récemment, tout en confirmant le résultat essentiel obtenu par ce savant, à savoir que les nitrosomonades transforment l'ammoniaque en acide nitreux, mais ne peuvent la changer en acide nitrique, Godlewski a montré que la nitrification s'arrête dans une solution d'un sel ammoniacal ensemencé avec ces Bactéries, lorsqu'on ne laisse arriver que de l'air débarrassé de son acide carbonique et de tout composé organique volatil, et cela malgré le carbonate de chaux ou de magnésie qu'on est obligé d'ajouter au liquide de culture, à la fois pour neutraliser ce liquide et pour fournir au microbe un aliment. Il en a conclu que les carbonates ne peuvent servir comme source de carbone aux nitrosomonades, lesquelles, au contraire, puisent leur carbone dans l'acide carbonique libre. Il ajoute aussi qu'une partie seulement de l'ammoniaque disparue se retrouve dans l'acide nitreux; l'autre partie fournit de l'azote libre, qui s'échappe de la solution, et dont la proportion varie suivant les conditions de la culture.

Duclaux se demande si l'acide carbonique de l'air ne serait pas simplement nécessaire pour amorcer la nitrification et si, à partir du moment où le carbonate a commencé à fournir de l'acide carbonique, celui-ci ne serait pas décomposé par le microbe. On ne conçoit guère pourquoi, en effet, cet acide du carbonate, dissous dans le liquide de culture, ne pourrait pas servir d'aliment au même titre que l'acide carbonique de l'air. Peut-être aussi l'acide carbonique de l'air, ayant subi l'action prolongée des rayons solaires, serait-il plus instable ou plus facile à décomposer que celui des carbonates?

Quoi qu'il en soit à cet égard, il n'en reste pas moins établi que l'acide carbonique est l'unique source de carbone pour les organismes en question.

En est-il de même pour les ferments nitriques? La réponse à cette question, dit Winogradsky, est d'autant plus difficile que les phénomènes de synthèse de

la substance organique sont plus faibles chez les ferments nitriques que chez les ferments nitreux. Toutefois, malgré l'absence d'une démonstration rigoureuse, on sera porté à admettre, par analogie, que leur nutrition carbonée ne diffère pas essentiellement de celle des ferments nitreux, surtout en songeant que les substances organiques n'exercent, chez les uns comme chez les autres, aucune influence favorable sur leur action et leur multiplication.

Il y a, chez les ferments nitriques, une grande disproportion entre l'action assimilatrice et l'action oxydante. Le rapport entre le carbone assimilé et l'azote oxydé est sensiblement constant (1 : 35); la proportion relativement très élevée de l'azote n'a rien de surprenant, si l'on remarque que la seule source d'énergie pour ces organismes est l'oxydation. Leur pouvoir ferment est donc très considérable. Mais, si l'on envisage au contraire la faible énergie du processus vital, on leur assignera le dernier rang dans l'échelle des êtres vivants.

En considérant cette puissance d'oxydation, remarquable surtout dans la terre de Quito, on s'étonne moins de l'abondance de ces énormes dépôts de salpêtre du Pérou et du Chili, formés dans des conditions dont nous ne savons rien aujourd'hui, et qui paraissent résulter d'une nitrification gigantesque remontant aux époques les plus reculées.

### 6° BACTÉRIES FIXATRICES D'AZOTE

Jusqu'à une date récente, le rôle de l'azote atmosphérique dans la végétation était considéré comme nul. Et pourtant, l'expérience seule, en dehors de toute idée spéculative, permet d'établir que l'intervention de l'azote libre dans la végétation est d'une nécessité absolue. Il suffit pour cela de faire la balance entre les causes de perte et les causes de gain de la terre en combinaisons azotées. Les observations de la pratique agricole montrent, en effet, que la somme des matières azotées disponibles dans la nature ne saurait suffire aux exigences de la végétation. Il est donc nécessaire que l'azote gazeux intervienne directement pour une part, et cette part, comme on sait, est très importante pour les Légumineuses.

C'est ce que M. G. Ville a soutenu dès 1849, après avoir cultivé diverses plantes sur un milieu dont la teneur en azote était connue. Mais les résultats étaient variables dans des conditions en apparence identiques, et des irrégularités, inexplicables à cette époque, se manifestaient dans la culture des Légumineuses.

On sait aujourd'hui que l'irrégularité des résultats fournis par les Légumineuses dans les conditions qui précèdent est en rapport avec la présence ou l'absence de nodosités spéciales sur leurs racines. G. Ville n'en pouvait soupçonner la cause; il n'était pas maître de ses expériences. D'autres observateurs, pour la même raison, n'obtinrent que des résultats négatifs, et Boussingault, après une discussion restée célèbre, posa en principe que les végétaux, à quelque espèce qu'ils appartiennent, sont incapables de prendre à l'air la moindre quantité d'azote. La question ne devait entrer dans une phase nouvelle que beaucoup plus tard.

Berthelot, le premier, en 1885, annonça l'intervention des micro-organismes dans la fixation de l'azote libre par le sol. Peu de temps après, il constata que le phénomène est exalté par la culture des Légumineuses. Le sol s'enrichit en

même temps que la plante, mais à un degré moindre; la répartition de l'azote dans la plante indique que c'est par les racines qu'il pénètre. Berthelot est ainsi amené à penser que, pour les Légumineuses, il doit exister quelque micro-organisme qui favorise la fixation de l'azote par les racines.

Toutefois, cette notion ne pouvait être définitivement établie que si l'existence d'un tel organisme était elle-même démontrée expérimentalement.

Cette démonstration découle pleinement des remarquables travaux publiés en 1888 par Hellriegel et Wilfarth, travaux dont l'origine remonte aux observations faites antérieurement par le premier de ces auteurs sur la nutrition végétale. Ils mettent en évidence le rôle capital, chez les Légumineuses, des tubercules ou nodosités que l'on avait remarqués depuis longtemps sur les racines de ces plantes, sans en soupçonner l'importance biologique.

Lorsqu'on examine les racines d'une Légumineuse venue en pleine terre, on y remarque toujours, disposés irrégulièrement, des renflements tuberculeux, considérés jadis comme des productions accidentelles et maladives. A l'état adulte, un tubercule présente deux sortes de cellules : les unes, occupant la région centrale, sont grandes et pleines d'un contenu granuleux; les autres, constituant la région corticale, sont petites et hyalines. C'est dans la région centrale, relativement très développée, que se trouve le micro-organisme qui détermine leur formation.

Dans une même cellule, on observe deux sortes de corps : d'une part, des éléments bactériformes en très grand nombre, que Brunchorst a désignés sous le nom de « bactéroïdes »; d'autre part, des filaments muqueux ou traînées protoplasmiques analogues à des hyphes de Champignons, qui traversent les cellules et tantôt s'élargissent en vésicules, tantôt s'atténuent en fil aigu, tantôt s'appliquent contre la paroi cellulaire, tantôt enfin s'avancent dans la cavité cellulaire sous forme de protubérances variées. Les bactéroïdes se trouvent surtout dans les cellules âgées, les filaments dans les cellules jeunes.

Malgré les différences morphologiques qu'ils présentent souvent dans les nodosités ou dans les cultures, les bactéroïdes appartiennent vraisemblablement au même type spécifique. D'une part, en effet, on peut obtenir des formes diverses avec un même tubercule, d'autre part, les formes sont souvent les mêmes dans des cultures obtenues avec des tubercules de provenance différente. C'est pourquoi Beyerinck rapporte tous les micro-organismes des nodosités à une seule espèce, le *Bacillus radicicola*.

D'autres auteurs, considérant leur mode de développement et leurs caractères particuliers, ainsi que les filaments muqueux qui les accompagnent dans les cellules des tubercules les rangent dans les Champignons. Mais il nous paraît superflu d'entrer ici dans cette discussion : leur rôle seul nous intéresse.

Les bactéroïdes formés dans les nodosités n'ont d'ordinaire qu'une assez courte durée. A un moment donné, ils remplissent toutes les cellules et périssent, laissant les tubercules bourrés de leurs cadavres. C'est pourquoi les tubercules pris sur une espèce annuelle, telle que le Pois ou la Fève, au moment de la floraison ou de la fructification, ne donnent souvent, quand on s'en sert pour inoculation, que des résultats négatifs.

Avant la fructification, la majeure partie de l'azote est localisée dans ces organes. Bréal y a dosé jusqu'à 7 parties d'azote pour 100 parties de matière sèche, tandis que le chevelu de la racine n'en contient pas plus de 2,5. La

majeure partie de l'azote s'y trouve sous forme de matières albuminoïdes, et une petite quantité à l'état d'asparagine et de corps amidés.

Une fois morts, les bactéroïdes sont vraisemblablement digérés par une diastase, qui les transforme en combinaisons solubles que la plante hospitalière utilise ou qui serviront à l'enrichissement du sol. Après cette digestion, beaucoup de tubercules présentent une cavité centrale; le plus souvent, ils deviennent la proie des microbes vulgaires et entrent en putréfaction. Le mode de conservation du microbe spécifique n'est pas encore connu d'une façon suffisamment précise; il est possible qu'il ait lieu par des spores formées dans les bactéroïdes, bien qu'on n'en ait pas constaté la formation avec certitude, ou par des kystes qui résisteraient à la putréfaction et finiraient par se mélanger à la terre qui les entoure.

Avant ces recherches sur la nature et les caractères du microbe des tubercules, Hellriegel et Wilparth avaient pu démontrer, d'une façon certaine, les relations qui existent entre ces organes et la fixation de l'azote atmosphérique.

Les résultats de ces savants ont été confirmés par de nombreux observateurs. On a constaté ainsi que l'addition au sol des germes des tubercules permet de reproduire à coup sûr l'expérience jadis si capricieuse de G. Ville. C'était la dissémination inégale des germes spécifiques qui déterminait l'irrégularité des résultats, et si Boussingault n'avait pas réussi à voir prospérer ses cultures, c'est qu'il les plaçait dans des conditions telles qu'elles ne pouvaient acquérir une vitalité suffisante pour tirer bénéfice de leur association avec les bactéroïdes.

On remarque, en effet, au début de la végétation, dans les sols privés d'azote, mais ensemencés avec le microbe des tubercules, un temps d'arrêt qui coïncide avec la formation des tubercules sur les racines. A ce moment, le microbe envahisseur se comporte en parasite et emprunte sa nourriture au végétal; la plante, ayant épuisé les réserves de sa graine et devant subvenir aux besoins de son hôte, souffre et paraît en état d'inanition : c'est la « faim d'azote ». Si elle n'a pas la force de résister à l'invasion, elle périt; si, au contraire, elle peut lutter, elle force le microbe à prendre son azote à l'atmosphère et elle enlève ensuite aux tubercules leur matière azotée. Par contre, le microbe tire de la plante les substances hydrocarbonées qu'il consomme pour remplir son rôle de fixateur d'azote, et cette consommation, comme on le verra plus loin, est relativement très forte.

Les intéressantes recherches préliminaires que Mazé vient de publier montrent que la propriété de fixer l'azote gazeux appartient en propre au microbe, indépendamment de l'influence exercée par la plante.

Pour se rapprocher autant que possible des conditions normales du développement de la Bactérie, Mazé prépare ses milieux de culture avec une infusion de haricots, qu'il additionne de 2 pour 100 de saccharose, 1 pour 100 de chlorure de sodium, et de traces de bicarbonate de soude. Le liquide peut être solidifié avec la gélatine.

Sur milieu solide, étalé en couche mince pour faciliter l'accès de l'air, le microbe donne à la surface une couche muqueuse, d'apparence glacée caractéristique, dont le développement est achevé dans une quinzaine de jours. En milieu liquide, il se fait une gélatinisation complète de toute la masse après le même laps de temps. Dans les deux cas, tout le sucre est consommé.

[L. GUIGNARD]

L'analyse montre que le microbe, dans l'air débarrassé de toute trace d'azote combiné, fixe l'azote libre : dans la première culture, le rapport de l'azote gagné à l'azote initial est voisin de deux tiers (0,60); dans la seconde, il atteint 1.04. Le rapport de l'azote gagné au sucre initial fourni au microbe est environ de 1 pour 100. Par suite, si les mêmes conditions étaient réalisées dans la plante, celle-ci devrait fournir au Bacille un poids d'hydrate de carbone 100 fois plus grand que le poids de l'azote qui fait partie de ses tissus à la fin de son développement.

En dehors du cas spécial des Légumineuses, Berthelot a démontré en 1885, comme on l'a vu, la présence dans le sol de micro-organismes fixateurs d'azote. Ses recherches ultérieures l'ont conduit à admettre que ces êtres doivent appartenir à des espèces fort diverses. Leur nutrition exige certains principes hydrocarbonés pour permettre la fixation de l'azote. Il paraît même nécessaire que ces substances nutritives renferment déjà quelque peu de principes azotés, pour donner aux êtres inférieurs le minimum de vitalité indispensable à l'absorption de l'azote libre. Lorsque ces principes sont trop abondants, le microbe vivra de préférence à leurs dépens; l'expérience prouve qu'il est plus florissant dans les milieux riches en azote combiné que dans les milieux pauvres, où il doit exécuter un travail spécial pour fixer l'azote de l'air.

Cependant, avant 1895, on n'avait encore isolé, à part le microbe des tubercules des Légumineuses, aucune espèce déterminée parmi les micro-organismes fixateurs d'azote. Winogradsky s'est efforcé d'y parvenir et il a réussi à isoler un bacille anaérobie, semblable aux ferments butyriques, qu'il désigne sous le nom de *Clostridium Pasteurianum*. Ce bacille fixateur d'azote a été obtenu avec toutes les terres essayées. La proportion de sucre qu'il consomme, comparée à celle de l'azote fixé, est considérable; il se comporte donc comme le microbe des tubercules de Légumineuses.

Quel est le mécanisme de la fixation de l'azote libre par cet anaérobie? Il est vraisemblable qu'il consiste dans la rencontre de l'azote avec l'hydrogène naissant au sein du protoplasme vivant, et Winogradsky suppose que la synthèse de l'ammoniaque pourrait en être le résultat immédiat.

D'autres microbes possèdent-ils aussi la propriété de fixer l'azote gazeux? C'est fort probable. Dans ces dernières années, on a constaté également que l'association de certaines Algues inférieures avec les Bactéries permet la fixation de l'azote atmosphérique. Dans ce cas, c'est l'Algue qui fournit au microbe la substance hydrocarbonée dont il a besoin pour se nourrir et dont la destruction est la source d'énergie nécessaire à la fixation de l'azote libre.

Le rôle de l'azote atmosphérique dans la végétation est donc établi maintenant d'une façon positive. Cet élément, considéré pendant si longtemps comme inerte, peut entrer en combinaison sous l'influence de certains micro-organismes; il y a des fixateurs d'azote, comme il y a des fixateurs de carbone; le rôle de ces deux sortes d'agents est complémentaire.

# CHAPITRE IV

## LE POLYMORPHISME ET L'ESPÈCE EN BACTÉRIOLOGIE

SOMMAIRE : 1° Ce qu'il faut entendre par polymorphisme et par constance de forme. — Influence du milieu. — 2° Opinions de Cohn, Nægeli, Zopf, etc. — 3° Recherches de Winogradsky. — 4° Polymorphisme expérimental et polymorphisme normal; leurs limites. — 5° Variations physiologiques : formation des races. — 6° Le transformisme reste encore à démontrer.

### 1° CE QU'IL FAUT ENTENDRE PAR POLYMORPHISME ET PAR CONSTANCE DE FORME — INFLUENCE DU MILIEU SUR LA MORPHOLOGIE

La distinction de l'espèce, en histoire naturelle, est d'autant moins facile que les organismes sont plus simples. Les êtres supérieurs présentent, au cours de leur évolution, une succession de formes qui servent de caractères spécifiques, et, souvent, il suffit d'en considérer un petit nombre, parfois même une seule, pour arriver à la détermination. Mais ces formes correspondent à des organes, ou tout au moins à des degrés de différenciation qui s'effacent peu à peu chez les Bactéries; ici, les diversités d'aspect se fondent en une apparence monotone et de moins en moins différenciée, pour se réduire à des variations dans la forme d'une cellule, et, alors même qu'on a suivi le développement tout entier, la simplicité des formes bactériennes rend souvent incertaine la détermination spécifique.

A la difficulté qui provient de la ressemblance extérieure offerte par des espèces différentes, vient encore s'ajouter la variation fréquente des caractères morphologiques sous l'influence des milieux; de sorte qu'aucun caractère, pris isolément, ne peut servir de base à une distinction rigoureuse. Il faut donc s'adresser en même temps aux propriétés biologiques, sans oublier qu'elles-mêmes manquent de stabilité. Les agents virulents, par exemple, s'atténuent par l'action de la chaleur, de l'air, de la lumière, du milieu nutritif, etc., et, sans changer de caractères morphologiques, un même microbe peut ne plus jouir des mêmes propriétés.

Ces variations morphologiques et physiologiques ont été, en partie, la cause de la négation de l'espèce chez les Bactéries. Toutefois, on n'a pas tardé à faire justice des théories d'après lesquelles quelques espèces seulement, ou même une seule espèce, pourraient revêtir, en des métamorphoses successives, les aspects les plus imprévus et les fonctions les plus diverses. La Mycologie, elle aussi, a passé par une phase où florissaient de semblables idées, que le polymorphisme normal de divers Champignons avait contribué à faire surgir. Les organismes plus élevés, qui se prêtent mieux au contrôle et sont plus faciles à suivre, ne montrent aucun exemple de ce transformisme à outrance. Il en est de même chez les Bactéries, et la fixité relative de l'espèce reste une loi générale.

Assurément, la forme extérieure peut varier chez ces organismes comme elle varie chez les autres végétaux; mais cette variabilité ne comporte pas une inter-

[L. GUIGNARD]

prétation différente. On remarque trop souvent, il faut bien le dire, une tendance exagérée à considérer les Bactéries comme des êtres à part, et, trop souvent aussi, on oublie les principes de méthode qui doivent présider à leur étude.

Avant d'examiner jusqu'à quel point la variabilité se manifeste chez ces micro-organismes, il n'est pas superflu de citer quelques faits qui préciseront la notion du polymorphisme chez les Végétaux.

Pour prendre un exemple banal, une plante supérieure, chez laquelle les mêmes formes reviennent avec des variations sans importance, appartient à une espèce *uniforme*. Si peu qu'on ait l'habitude de l'observation scientifique, on la distinguera facilement, même en ne connaissant qu'une de ces formes. Une feuille de Marronnier d'Inde, par exemple, suffit à faire reconnaître l'arbre dont elle provient.

La plupart des plantes et des animaux supérieurs appartiennent à des espèces uniformes, et, bien qu'ils passent de l'œuf à l'état adulte par une série de formes différentes, on les considère néanmoins comme *constants de forme*. Ce qu'il faut envisager, en effet, c'est la constance du développement, abstraction faite des variations individuelles peu importantes.

Telle autre plante pourra présenter, dans des organes de même nom appartenant à un même individu, des formes différentes dont la cause interne échappe à toute analyse : c'est le cas du Mûrier à papier, qui porte sur une même branche des feuilles qui sont les unes cordiformes, les autres plus ou moins profondément découpées en lobes. Il est évident que ces deux sortes de feuilles sont nécessaires pour faire reconnaître l'espèce, qui se trouve être *polymorphe*. Certains Acacias australiens (*A. heterophylla*, etc.) ont souvent aussi deux sortes de feuilles sur les mêmes rameaux : les unes sont composées-bipennées, avec nombreuses folioles ; les autres consistent en une simple lame ou phyllode, formée par l'aplatissement du pétiole principal. Entre ces deux formes extrêmes, il y a tous les intermédiaires. Les différences de cette nature sont souvent une question d'âge, et chez l'*Eucalyptus globulus*, par exemple, les jeunes individus ont des feuilles cordiformes, sessiles, opposées et horizontales, tandis que, sur les sujets adultes, ces organes sont en majeure partie lancéolés, acuminés, falciformes, alternes, à plan se rapprochant plus ou moins de la verticale.

Si le système végétatif, au lieu de comprendre des organes distincts, comme dans les exemples précédents, est simplement formé par un thalle ou une fronde, comme chez les Algues, il pourra également se montrer polymorphe. Il y a, dans ce groupe de plantes, des espèces marines (*Halymenia ligulata*, etc.), dont les représentants ont leur fronde tantôt entière et continue, tantôt découpée en lanières plus ou moins étroites. On serait tenté, au premier abord, de rapporter à des espèces distinctes ces individus différents ; mais, malgré le polymorphisme du système végétatif, l'examen de la structure du thalle et les caractères des organes reproducteurs permettent facilement de reconnaître l'espèce à laquelle ils appartiennent.

Beaucoup d'Algues vertes et de Champignons sont polymorphes à un très haut degré, à la fois dans leurs organes végétatifs et dans leurs organes reproducteurs. Il suffit de mentionner, parmi les Champignons, le *Claviceps purpurea*, auquel appartient l'ergot de seigle, dont les divers états de développement sont connus de tous les naturalistes.

Il est facile de remarquer aussi que, tantôt le polymorphisme se manifeste au cours du développement, sans que les conditions extérieures paraissent changer; tantôt c'est la différence du milieu ou du substratum qui en provoque l'apparition, auquel cas à chaque milieu correspond une forme spéciale, qui peut se maintenir et se reproduire d'une façon indépendante en conservant ses caractères propres, jusqu'à ce que l'observation ou l'expérience vienne révéler ses affinités avec d'autres formes de la même espèce. Il en résulte que beaucoup de formes que l'on rencontre à l'état isolé, chez les Champignons inférieurs surtout, et que l'on considère provisoirement comme des espèces, ne représentent probablement qu'un anneau détaché d'une chaîne dont l'ensemble constitue l'espèce.

Il arrive aussi que certaines plantes inférieures présentent accidentellement ou partiellement des états semblables à ceux qui servent à distinguer divers genres; mais il ne s'ensuit pas, pour cela, que ces genres n'existent pas. Beaucoup d'Algues différentes peuvent se résoudre en cellules isolées; elles ressemblent alors à des *Protococcus*, si elles sont pulvérulentes, à des *Palmella*, *Glœocapsa*, etc., si elles sont entourées d'un mucilage plus ou moins ferme. Mais, dans un cas, l'état pulvérulent ou palmelloïde est permanent, il n'est que transitoire dans l'autre. Chez les Algues bleues ou Cyanophycées, les *Lyngbya* et les Oscillaires présentent, comme forme normale, des filaments rectilignes; mais ceux-ci sont parfois mélangés à des filaments plus ou moins ondulés ou spiralés sur tout ou partie de leur longueur; ces derniers ne représentent qu'une forme accidentelle. Au contraire, les *Arthrospira* et les *Spirulina* sont constitués par des filaments régulièrement spiralés, parmi lesquels il n'y a jamais de filaments rectilignes. Malgré l'existence de formes spiralées chez les *Lyngbya* et les Oscillaires, la valeur des deux derniers genres ne saurait être contestée. Ces exemples montrent assez combien il importe de connaître et de suivre tous les stades du développement.

Dans des cas relativement simples, les modifications provoquées par le milieu sont faciles à suivre. Le *Mucor racemosus*, par exemple, végétant à l'air libre, à la surface d'un liquide sucré, développe un mycélium ramifié, dont les caractères, joints à ceux de l'appareil sporifère, permettent de distinguer l'espèce. Par contre, s'il est plus ou moins privé d'oxygène et submergé, il découpe son mycélium en articles, qui bientôt s'isolent et bourgeonnent à la façon de la levure de bière, en faisant fermenter le glucose et le lévulose. Cette forme levure peut se produire avec d'autres moisissures sous l'influence de conditions analogues. Mais, qu'on vienne à faire cesser ces conditions, et le Champignon reprendra ses caractères morphologiques et biologiques ordinaires. Toutefois, si la filiation des formes est ici facile à saisir, il est des cas où, par suite d'une adaptation progressive au milieu, la variation est plus rebelle à ce retour au type spécifique.

Des faits du même genre se rencontrent dans le monde des microbes, où le polymorphisme a donné lieu à une discussion dont nous devons rappeler maintenant les principales phases.

### 2° OPINIONS DE COHN, NÆGELI, ZOPF, ETC.

F. Cohn avait fondé sa classification sur l'extrême simplicité des formes bactériennes, sur un monomorphisme relativement constant. Les formes végé-

tatives lui servaient à distinguer les genres (*Micrococcus*, *Bacterium*, *Bacillus*, *Spirillum*, etc.). Mais, il faut bien le dire, car on a trop souvent méconnu l'idée directrice de cette classification, l'auteur avait simplement voulu donner un classement provisoire et il avait expressément laissé de côté la question de savoir si les genres et les « espèces d'après la forme » correspondent réellement aux genres et aux espèces qu'on observe dans la Nature.

On sait comment, en opposition avec les idées de F. Cohn, Nægeli et d'autres observateurs ont mis en doute l'existence d'espèces distinctes chez les Bactéries, en prétendant que les formes observées proviennent les unes des autres par des variations successives et que, chose plus grave encore, la fonction physiologique est également variable, les mêmes formes pouvant provoquer toutes les fermentations et les maladies infecticuses. Déjà, les expériences de Pasteur étaient en contradiction formelle avec une semblable théorie. On ne tarda pas à reconnaître qu'il existe des unités biologiques auxquelles on doit attribuer le caractère d'espèces, et les Bactéries les plus soigneusement étudiées se montrèrent relativement uniformes.

Toutefois, il parut bientôt nécessaire d'apporter des modifications au système de Cohn. Tout en admettant la possibilité de fonder des espèces en prenant pour base les caractères morphologiques, Zopf s'attaqua à la délimitation des genres de la classification de cet auteur et à la constance des formes bactériennes. Ayant observé, dans quelques espèces, des stades de développement rappelant les formes caractéristiques des divers genres de Cohn, il en conclut que ces genres ne sont que des stades, des formes de végétation d'espèces polymorphes.

En réalité, Zopf n'avait vu ce polymorphisme que dans quelques Bactéries relativement élevées en organisation, les *Beggiatoa* et les *Cladothrix*; ce qui ne l'empêcha pas de généraliser et d'affirmer que « la théorie de la constance des formes bactériennes n'avait plus qu'un intérêt historique ». Pour cet auteur, ce qui n'avait pas paru polymorphe était « insuffisamment connu », et il se réservait de faire connaître ultérieurement « les conditions exactes de tous ces phénomènes morphologiques ».

Acceptés d'abord avec confiance par nombre d'auteurs et vulgarisés par l'enseignement, ces résultats furent presque aussitôt étendus par quelques-uns à des Algues bleues voisines des *Beggiatoa*, les Oscillariées. Toutefois, l'assentiment ne fut pas absolument général; un algologue des plus éminents, E. Bornet, pensa qu'il était d'autant plus prudent de faire des réserves qu'un simple coup d'œil sur les planches de Zopf, représentant des Algues d'organisation plus complexe et de dimension plus grande que les Bactéries, montre que l'auteur a commis des confusions inexplicables. Partout il a représenté des états juxtaposés de formes plus ou moins analogues d'êtres différents, et nulle part la continuité de ces formes sur un même individu. Certains caractères, tels que la couleur de la gaine chez les Cyanophycées, qui sont importants à considérer pour la distinction des genres, ont été entièrement négligés par cet auteur. « Il n'est peut-être pas inutile de faire remarquer, disent Bornet et Flahaut, que ni Zopf, ni Hansgirg ne tiennent compte de la fixité de la couleur des gaines, lorsqu'ils rattachent les unes aux autres des formes diversement colorées. »

Plus tard, dans une remarquable monographie des Oscillariées, Gomont s'exprimait en ces termes, au sujet du polymorphisme de ces Algues : « Nous ne chercherons pas à réfuter en détail une théorie qui nous paraît reposer

surtout sur un vice de raisonnement, la filiation supposée des formes étant déduite de leur concomitance ou de leur succession dans un même milieu, et non de l'observation directe. Les cultures auxquelles nous nous sommes livré dans des milieux convenablement stérilisés, et qui nous ont permis plus d'une fois de propager et de conserver à l'état de pureté, pendant plusieurs mois, une forme unique, en faisant varier à diverses reprises les conditions d'existence, n'ont jamais produit dans les plantes en expérience aucun changement qui puisse fournir un argument quelconque en faveur des théories polymorphistes. »

### 3° RECHERCHES DE WINOGRADSKY

Cependant, comme on attendait toujours les preuves annoncées par Zopf, dont les cultures avaient été faites dans « l'eau de marais fraîche », Winogradsky reprit cette étude sur les organismes même signalés comme les plus polymorphes. Il établit que les deux prétendues espèces de *Beggiatoa* (*B. alba* et *B. roseo-persicina*) sont en réalité deux groupes d'organismes qui comprennent, l'un les Sulfobactéries incolores, l'autre les Sulfobactéries rouges, embrassant au total plus de 20 espèces. Dans le premier groupe, par exemple, les espèces les plus polymorphes, appelées aujourd'hui *Thiothrix*, sont constituées par des filaments pourvus d'une gaine gélatineuse, fixés à la base, rigides et immobiles; ils se divisent à leur extrémité libre en une série de tronçons comparables aux hormogonies des Nostocacées, qui sortent de la gaine, se détachent et s'éloignent en rampant, pour se fixer ensuite par un bout et s'accroître en un nouveau filament. Ce mode de multiplication les rapproche des Oscillariées. Avec cette espèce, comme avec les autres Sulfobactéries, la végétation ne se fait bien que dans une eau sulfureuse : tous les milieux différents essayés par Winogradsky n'ont rien montré de plus ou arrêtaient la végétation.

L'un des exemples de polymorphisme qui semblait le plus digne de foi, celui des *Beggiatoa*, se trouvant ainsi ramené à un exemple de confusion d'espèces autonomes, il restait à examiner le *Cladothrix dichotoma*, réputé aussi comme polymorphe au plus haut degré. En effet, Zopf admettait qu'il pouvait revêtir successivement la forme de filaments droits et spiralés, se fragmentant en bâtonnets, en vibrions, en arthrospores, tous capables de se mouvoir et de s'agglomérer en zooglées; il y aurait, en plus, à l'intérieur des filaments, formation d'endospores et de micrococques. Or, en cultivant longtemps cette plante sous le microscope, Winogradsky n'a pu voir que la formation de bâtonnets mobiles, analogues à ceux de la Sulfobactérie mentionnée plus haut, et la production de coccus analogues aux arthrospores. Quant à la formation zoogléique, elle est commune, comme on sait, à beaucoup de Bactéries. Les formes spiralées, qu'on peut d'ailleurs rencontrer, comme on l'a vu, chez des espèces d'Oscillariées normalement filamenteuses, et les formes de vibrion figurées par Zopf et par d'autres, résultent simplement d'une ondulation, que Büsgen considère même comme accidentelle et qu'il attribue au défaut d'oxygène. Ce dernier observateur, qui a fait récemment des cultures pures de *Cladothrix* sur gélatine nutritive, croit pouvoir dire que les arthrospores des auteurs précédents ne sont, en réalité, que des éléments très courts; quant aux endospores et aux micrococques, ce seraient tout simplement des globules de matière grasse! Le polymorphisme du *Cladothrix* est donc tout aussi limité que celui des *Beggiatoa*; les théories de Zopf ne reposaient que sur des erreurs d'observation.

[L. GUIGNARD.]

Est-ce à dire que, chez toutes les Bactéries, le cycle du développement n'offrira pas de variations plus étendues que dans les cas précédents, où il avait semblé pourtant si compliqué? Ce serait aller trop loin. D'ailleurs, la question se présente sous deux aspects différents, suivant qu'il s'agit des variations que l'on peut obtenir expérimentalement, ou de celles qui se présentent au cours du développement normal.

### 4° POLYMORPHISME EXPÉRIMENTAL ET POLYMORPHISME NORMAL

Il n'est guère de bactériologistes qui n'aient eu l'occasion de remarquer, dans des cultures absolument pures, des changements de forme dont la cause a paru souvent assez obscure. Mais on sait que la composition des milieux change avec l'âge, avec les conditions de la culture; il n'y a donc rien d'étonnant à ce que ces changements retentissent sur les caractères des microbes, qui ne sont pas plus insensibles que les Champignons à l'influence des conditions extérieures. Schottelius, Wasserzug, Roger ont vu que le *Bacillus* ou *Micrococcus prodigiosus*, peut s'allonger en filaments plus ou moins longs et se renfler sous l'influence d'une température de 37 degrés, ou d'une réaction acide du milieu de culture, ou encore de divers agents chimiques. Rœser a observé un bacille de l'eau qui présentait quelques-uns des caractères du Bacille typhique, mais qui se changeait, quand on élevait la température, en filaments d'une longueur démesurée.

En cultivant dans les mêmes conditions les formes modifiées du *Micrococcus prodigiosus* et du *Bacillus pyocyaneus*, Wasserzug a pensé qu'on arriverait à les fixer définitivement et, par suite, à réaliser un véritable transformisme; mais cette fixation d'une forme nouvelle reste encore à obtenir. Avant lui, Guignard et Charrin avaient montré que le Bacille pyocyanique, en présence de divers composés chimiques, peut revêtir presque toutes les formes connues chez les divers microbes; mais ils avaient eu soin de faire remarquer que l'une quelconque d'entre elles, replacée dans les conditions normales, reproduit toujours la forme typique ordinaire du Bacille, et ils ajoutaient que si le polymorphisme « doit attirer de plus en plus l'attention sur l'influence des milieux, et en particulier des antiseptiques, et mettre en garde contre certaines tendances à multiplier les espèces en se fondant sur des données morphologiques insuffisantes, au point de vue botanique, il n'ébranle en rien la notion généralement admise pour l'espèce ». Il ne s'agit donc pas de transformisme, mais d'une variation d'origine expérimentale, obtenue dans des conditions que l'on doit considérer comme anormales.

Intéressantes à connaître parce qu'elles montrent que l'espèce microbienne est beaucoup plus plastique qu'on ne l'avait cru jusque-là, ces variations ne peuvent être invoquées contre la constance du développement des espèces bactériennes. Winogradsky a insisté avec raison sur ce point. La considération des formes n'est valable que quand l'espèce se trouve dans des conditions favorables à son existence. Dans de mauvaises conditions, sous des influences délétères, s'il n'y a pas arrêt de végétation ou formation de spores, il y a végétation pénible accompagnée de phénomènes morbides, qui se traduisent souvent par des formes involutives. On ne peut les mettre sur le même rang que les phénomènes normaux, et ils ne sauraient, au point de vue botanique, faire qualifier de variables les espèces qui les subissent.

Toutefois, si, dans les exemples qui précèdent, les nouveaux caractères morphologiques obtenus expérimentalement n'ont pu se maintenir lorsque le microbe se trouvait replacé dans des conditions normales, il semble aujourd'hui qu'il existe des cas où ces caractères acquis peuvent offrir une constance relativement grande. C'est ce qui résulte des récentes observations de Metchnikoff sur divers bacilles du choléra.

En étudiant des vibrions cholériques d'origine différente, ce savant a constaté que les uns présentent la forme de virgules courtes, les autres celle de bâtonnets ou filaments courts. Maintenu pendant un mois et demi dans l'eau peptonisée, à la température de 36°, un bacille de la première forme a pris la seconde, et celle-ci s'est reproduite sur divers milieux nutritifs, ainsi que dans la cavité péritonéale du cobaye; mais l'auteur n'indique pas le nombre des cultures et des passages successifs. D'autre part, il a vu lui-même des formes allongées, de provenance diverse, revenir à la forme courte de virgule dans certaines conditions telles que des passages répétés à travers le cobaye. « Le moyen le plus facile, dit Metchnikoff, pour transformer le vibrion du type allongé et mince en une forme courte et recourbée, c'est de le faire passer par le corps des leucocytes », par inoculation à des cobayes vaccinés.

Contrairement à d'autres auteurs, ce savant bactériologiste est d'avis que les deux formes dont il s'agit ne correspondent pas à deux espèces distinctes, mais seulement à deux races qui peuvent se transformer l'une dans l'autre suivant les circonstances extérieures. Sans admettre les idées de Zopf, « il est incontestable, dit-il, que plus on approfondit l'étude des formes bactériennes, plus il devient difficile de les séparer en espèces bien distinctes : au lieu de celles-ci, on trouve des groupes plus ou moins vastes.... On peut donc admettre en général que, s'il existe des espèces dans le groupe des Bactéries, elles ne correspondent pas à des « *bona species* » en Botanique et en Zoologie, mais à de mauvaises espèces, comme le *Planorbis multiformis* de Hilgendorf et d'autres encore. »

Nous pouvons faire remarquer, à ce sujet, que, même en Phanérogamie, la bonne espèce, dans le sens où la prend Metchnikoff, c'est-à-dire invariable, reconnaissable par tout le monde et en tout état, n'est pas des plus communes. En réalité, l'espèce ordinaire est une collection de micromorphes que les uns distinguent, les autres réunissent, et dont les limites varient suivant l'étendue de la flore que l'on envisage. Il n'en va pas autrement pour les Algues. Présentée sous une forme aussi générale, la conclusion du savant bactériologiste paraîtra sans doute exagérée. Les espèces ne sont pas moins bonnes chez les Bactéries que chez les autres organismes : elles peuvent comprendre des races ou des variétés caractérisées par des formes ou des propriétés différentes, comme on le voit si souvent chez les plantes cultivées pour l'ornementation ou l'alimentation; les bacilles cholériques en fournissent précisément un exemple, et l'on pourrait en citer bien d'autres.

Ces races et variétés dérivent d'un type spécifique caractérisé par un certain nombre de propriétés; elles se forment sous l'influence de conditions diverses que l'on connaît ordinairement pour les microbes; elles se rattachent au type par une filiation régulière.

D'autres micro-organismes peuvent être mentionnés plus avantageusement à l'appui du polymorphisme de l'espèce. Sans parler des Algues où l'on trouverait facilement des exemples (*Ulothrix*, *Stichococcus*, etc.), nous rappellerons les observations de Kurth sur un saprophyte, le *Bacillus Zopfii*. Ce microbe se déve-

loppe sur la gélatine en longs filaments qui se contournent et se tordent par suite de la résistance que leur oppose le milieu; ils forment ensuite des pelotes compactes et se divisent en articles. Puis le développement cesse et il se produit une division en éléments globuleux, que l'auteur considère comme une simple forme de coccus. Mais, en raison de leur résistance à la dessiccation et de la conservation très longue du pouvoir germinatif, même dans les milieux épuisés, ces éléments sont évidemment des spores. Ils germent, d'ailleurs, en donnant des bacilles.

Un autre saprophyte, le *Bacillus allantoïdes*, trouvé par L. Klein dans une eau stagnante, et suivi pendant tous les stades de son évolution, sous le microscope, dans diverses solutions nutritives, offre d'abord la forme de bacilles immobiles réunis bout à bout, qui se divisent en donnant des chapelets de microcoques. Ces chapelets conservent l'orientation des bâtonnets primitifs et passent à l'état de zooglées, qui peuvent ensuite reproduire les bacilles. Ici, la formation zoogléique n'est nullement accidentelle; elle ne représente pas davantage un processus pathologique : car elle succède constamment, et d'une façon normale, à l'apparition des éléments arrondis, et on la trouve à côté des autres formes. L'évolution de cette espèce est tout à fait régulière; mais on peut se demander si les éléments arrondis ne représentent pas, comme dans le cas précédent, une forme de conservation.

Dans ces deux exemples, nous voyons des formes différentes se succéder régulièrement; mais elles restent comprises, en somme, dans des limites assez étroites. Il n'en serait plus de même, d'après Metchnikoff, dans le *Spirobacillus Cienkowskii*, parasite observé dans une Daphnie. Ce microbe présente d'abord la forme de cellules ovoïdes ressemblant plus à des levures qu'à des Bactéries, mais se rattachant aux Bactéries par la scissiparité, puis celle de bacilles droits et de grands bacilles courbes, ensuite celle de spirilles, qui se dissocient en filaments de très petites dimensions. Il n'a pu être cultivé en dehors de l'organisme.

En présence de ces derniers résultats, dont la portée est grande au point de vue qui nous occupe, Winogradsky pense qu'on est en droit de se montrer exigeant sur les preuves; il ne considère pas comme suffisantes des séries d'observations microscopiques faites sur le contenu des Daphnies malades. On ne peut s'empêcher de remarquer avec lui que, seule, l'observation directe des phénomènes de développement dans leur continuité pourra forcer la conviction.

Les faits dûment constatés montrent, en somme, que le polymorphisme des Bactéries *en général* n'est nullement démontré. Dans les conditions normales du développement, la variation morphologique est très limitée, et, quand il s'agit de Bactéries parasitaires, il faut tenir compte des conditions spéciales où on les observe. Mais cela ne veut pas dire qu'il ne puisse exister des Bactéries polymorphes comme il y a des Algues et des Champignons polymorphes : admettre ce fait, ce n'est nullement admettre les théories erronées dont il a été précédemment question. Il importe aussi de distinguer, dans le polymorphisme, les conditions où il se manifeste, si l'on veut en apprécier exactement la valeur.

### 5° VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES; FORMATIONS DES RACES

Il nous reste maintenant à jeter un coup d'œil sur les variations physiologiques dans leurs rapports avec la morphologie et avec la fixité de l'espèce.

C'est l'étude des variations physiologiques qui a conduit Pasteur à introduire

la notion de race en microbiologie. « Une levure, dit-il dans ses *Études sur la bière*, est une réunion de cellules qui ne sauraient être individuellement identiques. Chacune de ces cellules a des propriétés d'espèce ou de race qu'elle partage avec les cellules voisines, et, en outre, des caractères propres qui la distinguent et qu'elle est susceptible de transmettre dans des générations successives. Si donc on parvenait à isoler, dans une levure déterminée, les diverses cellules qui la composent, et qu'on pût cultiver à part chacune d'elles, on obtiendrait un nombre égal de levures, qui vraisemblablement seraient distinctes les unes des autres, parce qu'elles participeraient chacune des propriétés individuelles de leur cellule d'origine.... Ce serait probablement un moyen de créer des races de levures distinctes. »

Plus tard, la découverte de l'atténuation des virus a réalisé la création de races chez les Bactéries pathogènes. Le microbe du choléra des poules peut être pris à un stade quelconque de l'atténuation due à l'oxygène de l'air et transmettre à des générations successives le degré de virulence où il était parvenu, et qui est la seule caractéristique de la race ainsi formée. Pasteur a constaté « qu'il n'existe pas de correspondances morphologiques entre le parasite et les diverses virulences qu'il accuse; les cultures sont pareilles pendant toutes les virulences ». Avec la Bactéridie charbonneuse, les virulences diverses sont fixées dans la spore, et la stabilité des races correspondantes est ainsi assurée dans le temps, sans qu'il soit besoin de les laisser en contact avec les agents qui leur ont donné naissance.

Les microbes chromogènes nous fournissent aussi des exemples dans lesquels la diminution et la disparition de la fonction ne s'accompagnent pas de changements morphologiques apparents. Le Bacille du pus bleu, le Bacille du lait bleu et d'autres microbes peuvent, dans certaines conditions, donner des races incolores, tout en conservant leur forme ordinaire. Le premier garde, en outre, comme l'ont montré Charrin et Phisalix, sa virulence à l'égard des animaux; c'est seulement une partie des propriétés physiologiques qui se trouve atteinte.

Cultivé dans le bouillon de bœuf salé ou phosphaté, le Streptocoque de la septicémie puerpérale conserve sa virulence et sa forme pendant plusieurs générations; mais, d'après Arloing, il perd la première et non la seconde, après deux ou trois cultures dans le bouillon de poulet. La Bactéridie charbonneuse, soumise à une température dysgénésique, le microbe du choléra des poules et celui du rouget du porc, exposés à l'air, sont plus ou moins atténués, tout en gardant leur forme fondamentale. Inversement, la virulence peut être exaltée, comme lorsqu'on fait passer le microbe du rouget du porc par l'organisme du lapin.

D'autres fois, le cycle évolutif peut être modifié sans que la virulence disparaisse : tel est le cas de la Bactéridie charbonneuse rendue asporogène par le bichromate de potasse ou l'acide phénique. E. Roux a montré qu'un grand nombre de passages à travers le cobaye ou le lapin, ainsi que la culture dans les milieux les plus favorables à la formation des spores, tels que l'humeur aqueuse de l'œil du lapin ou du mouton, ne pouvaient faire réapparaître la sporulation, et cependant la Bactéridie restait virulente. Toutefois, par une action plus prolongée des antiseptiques, on arrive en outre à diminuer la virulence et par suite à obtenir une Bactéridie asporogène et atténuée, de sorte que la modification porte à la fois sur les deux ordres de caractères.

D'autres conditions peuvent vraisemblablement conduire au même résultat,

et il n'est pas téméraire de penser que, dans la nature, des conditions puissent être réalisées qui transforment à notre insu des Bactéridies ordinaires en Bactéridies atténuées et asporogènes. L'observateur qui rencontrerait un semblable bacille serait alors fort embarrassé pour reconnaître en lui la Bactéridie du charbon et la distinguer d'une espèce purement saprophyte.

Si donc les caractères morphologiques ne sont pas immuables, les caractères physiologiques ne le sont pas davantage. On pourrait citer bien d'autres exemples qui montrent que ces deux ordres de caractères ne suffisent pas toujours à distinguer une espèce. Il faut avoir suivi pas à pas toute la série des changements morphologiques et physiologiques pour avoir chance d'y parvenir.

Ces changements, dans le monde des microbes, sont comparables à ceux qu'offrent les végétaux supérieurs sous l'influence de la culture ; certains sols et certains climats peuvent aussi modifier les propriétés morphologiques et physiologiques. Est-il besoin de rappeler que nombre d'espèces perdent par la culture leur saveur, leur âcreté, leur toxicité même, que la qualité du vin, des parfums, etc., varie avec le lieu où la plante est cultivée?

Toutefois, il est bon de remarquer que, dans presque tous les cas où des races incolores ont été créées avec des microbes chromogènes, et des races atténuées avec des microbes virulents, on a pu faire réapparaître le pouvoir chromogène ou la virulence par l'emploi de milieux appropriés ; et, de ce que, parfois, on n'a pas trouvé de milieu favorable pour y réussir, il ne s'ensuit pas que la disparition de la fonction puisse être considérée comme définitive et irrévocable.

### 6° LE TRANSFORMISME RESTE ENCORE A DÉMONTRER

Buchner avait cru transformer la Bactéridie charbonneuse en un bacille inoffensif, semblable au *Bacillus subtilis*, et réciproquement; mais on sait que les considérations morphologiques ont été complètement négligées par cet observateur, dont les assertions n'ont pas trouvé confirmation. De Bary, Koch et d'autres auteurs les ont formellement repoussées.

Si les travaux sur l'atténuation des virus nous prouvent que les microbes mortels peuvent devenir inoffensifs, le retour à la virulence de ces microbes atténués semble de prime abord autoriser à penser qu'un microbe saprophyte peut devenir virulent et que les organismes pathogènes, que nous connaissons aujourd'hui, ne sont peut-être que d'anciens saprophytes adaptés progressivement à la vie parasitaire. Cette idée a été exprimée à diverses reprises par Pasteur, Chamberland, Roux, Chauveau, etc. Désireux de l'approfondir, ce dernier savant s'est adressé spécialement au *Bacillus anthracis*.

Que faut-il pour qu'une espèce pathogène soit transformée en une espèce nouvelle, purement saprophyte? Il faut lui faire perdre jusqu'à la dernière trace de ses propriétés infectieuses, c'est-à-dire la virulence et, de plus, l'aptitude à créer l'immunité.

Par l'emploi de l'oxygène comprimé, on arrive à faire disparaître la virulence du *Bacillus anthracis*, même pour le cobaye d'un jour et pour la souris. Mais, si le microbe ne peut plus donner le charbon, il confère très bien l'immunité vaccinale. Qu'arrive-t-il si l'on insiste davantage sur l'emploi de l'oxygène comprimé? Va-t-on voir disparaître la dernière trace des propriétés naturelles, c'est-à-dire cette immunité vaccinale? En aucune façon : la vie du microbe s'éteint entière-

ment. « Tant que le microbe, dit l'éminent physiologiste, ne franchit pas les limites de la végétabilité, il reste aussi dans le domaine des agents pathogènes. Il perd, il est vrai, toute propriété virulente; mais il conserve intégralement la propriété vaccinale, et il la garde à peu près intacte pendant toute la durée de son existence. » Le *Bacillus anthracis* ultra-atténué n'est donc pas transformé en une espèce nouvelle; il conserve encore l'un des attributs des microbes pathogènes.

Comme dans les expériences précédentes, Chauveau n'a donc obtenu que des races possédant des caractères variables, intermédiaires entre ceux de l'espèce type très virulente et ceux de l'espèce parvenue au maximum d'atténuation, uniquement vaccinale. De même qu'on peut réaliser une variabilité pathogène descendante, de même aussi l'on peut obtenir une variabilité ascendante dans des milieux de culture appropriés. Les types intermédiaires de la première série sont moins fixes que ceux de la seconde.

Si rien ne s'oppose à ce que ces types virulents ou atténués du *Bacillus anthracis* existent dans la nature, si même la présence de quelques-uns est certaine, puisque tel d'entre eux est virulent pour le mouton et vaccinal pour le cheval et le bœuf, tandis que tel autre tue ces derniers; si, enfin, les microbes pathogènes peuvent rencontrer dans la nature des causes mal déterminées qui affaiblissent ou relèvent leur virulence, il reste toujours à démontrer que ces causes peuvent transformer une espèce en une autre.

Comme les types incolores dérivés des Bactéries chromogènes, lesquels conservent leurs propriétés virulentes ou vaccinales, la Bactéridie asporogène, qui peut reconquérir ses propriétés pathogènes sans retrouver sa sporulation, n'est pas autre chose qu'une race analogue à celles qu'on propage par boutures et comparable, par exemple, sous certains rapports, à ces nombreuses variétés de la canne à sucre, auxquelles la culture a fait perdre depuis des siècles la faculté de donner des graines.

En résumé, pour obscure qu'elle se montre parfois, la notion de l'espèce chez les Bactéries peut donc être dégagée, sans trop de peine, à travers les variations multiples de la forme et de la fonction. Cette variabilité, qui nous paraît surtout frappante par suite de la rapidité avec laquelle les générations se succèdent et de la facilité relative qu'on a de modifier les caractères morphologiques et biologiques, ne dépasse pas, en somme, celle qu'on rencontre chez les autres organismes.

[L GUIGNARD.]

# PATHOLOGIE GÉNÉRALE INFECTIEUSE

Par A. CHARRIN

## CHAPITRE PREMIER

### LA BACTÉRIOLOGIE ET L'ÉVOLUTION MÉDICALE — L'ORGANISME ET LA GENÈSE DES MALADIES — LA CELLULE

L'infection. — Oscillations des opinions; évolution rapide des idées. — Les precurseurs. — Pasteur; Davaine. — La culture des microbes. — Simplicité apparente de la méthode. — Difficultés pratiques : polymorphisme; reproduction de la maladie.

Modifications doctrinales. — Les causes dites secondes; tentative de mise à l'écart : leur importance. — Intervention de ces causes : intervention secondaire; intervention primitive, suffisante. — Action des agents atmosphériques sur la cellule bactérienne, sur la cellule organique. — Comparaison de ces deux cellules, au point de vue des formes, des fonctions, des réactions, de la structure, de la nutrition, de la nature chimique ou des attributs fonctionnels des sécrétions, etc.

Genèse de la maladie par les deux groupes de cellules, organiques ou parasitaires; similitudes dans les processus mis en jeu. — Affections indépendantes des microbes. — Altérations des glandes internes; altérations des viscères; réactions nerveuses; auto-intoxications. — Nombre, diversité, importance des toxiques gastriques, intestinaux. — Empoisonnements externes; dyscrasies acides; diathèses; désordres mécaniques; lésions d'organes. — Fréquence de l'intervention du terrain dans les infections.

Les variations morbides. — Méthodes initiales. — Conceptions du début. — Microbe spécial à chaque affection. — Germes spécifiques; germes vulgaires. — Un même agent engendre plusieurs processus; un même processus dérive de plusieurs agents. — Influence des variétés bactériennes; influence des habitats antérieurs, des accoutumances de terrain, de tissu. — La quantité en matière d'éléments figurés ou de principes solubles : analogies et différences. — Actions morbides rapides; actions tardives : réactions de l'économie. — La porte d'entrée : son action sur les ferments figurés, sur leurs sécrétions. — Juxtaposition dans l'organisme d'une série de milieux différents. — Les toxines, fonction de la nature de ces milieux. — Multiplicité des sécrétions pour un même germe. — Formation partielle de ces sécrétions en rapport avec les types pathologiques.

Retour à l'idée de terrain. — Modifications doctrinales. — Nécessité de rattacher les variations morbides aux variations de ce terrain. — Insuffisance des changements dépendant des bactéries. — Atténuations des agents pathogènes usuels. — Mécanisme de ces atténuations. — Première ligne de défenses : les défenses extérieures. — Rôle des éléments aériens. — Le génie épidémique. — Modifications des deux groupes de cellules en présence. — Deuxième ligne de défenses : protections au niveau des portes d'entrée. — Protections dans les voies respiratoires : mucus, phagocytose, épithélium, etc. — Protections cutanées : épiderme; sueur; acides; corps gras, etc. — Protections dans le tube digestif : salive; suc gastrique et pathologie de l'estomac; bile; actions des diastases glandulaires sur les toxines; principes divers (gaz, composés antiseptiques, défaut d'oxygène, concurrence vitale, etc.) nuisibles aux infiniment petits; rôle actif prépondérant de la muqueuse intestinale; importance de ces défenses; importance de cette voie de pénétration. — Protections génitales : acidité des sécrétions; difficultés de l'absorption. — Fermentations putrides et éducation microbienne; greffe des produits diastasiques sur les bactéries. — Protections des conduits urinaires : expulsion mécanique; obstacle aux infections ascendantes. — Troisième ligne de défenses; défenses dans les milieux clos : phagocytose; plasmas bactéricides; éléments anti-toxiques.

Début des maladies. — Détérioration organique nécessaire en raison de l'affaiblissement

des microbes. — Diversité des troubles pathologiques en rapport avec la diversité de ces détériorations. — Causes morbifiques héréditaires ou acquises.

Influences des tares transmissibles. — Le placenta; importance de ses lésions. — Passage des germes. — Rôle des intoxications, des maladies chez les générateurs. — Elément mâle; élément femelle. — Hérédité indirecte. — Résultats de l'expérimentation : stérilité, avortement, nanisme, malformations, immunité, etc. — Les difformités physiques; la taille, la notion de surface, le pouvoir émissif et l'activité de la nutrition.

Prédispositions dépendant des adultérations humorales. — Diminution de l'alcalinité des plasmas. — Importance des bases. — Les oxydases. — Les sérums naturels, physiologiques. — L'osmose; les échanges. — Influence des oscillations des sels, des divers composés organiques, inorganiques, hydrocarbonés, protéiques; influence des albumines fixes ou circulantes, des conditions statiques, dynamiques des différents appareils sur l'abaissement de la résistance. — Accroissement des acides. — Disparité des états diathésiques — Réceptivité spéciale dans le diabète : multiplicité des causes.

Débilité de l'organisme et anomalies viscérales. — Rôle des lésions rénales : clinique et expérimentation. — Rôle des altérations hépatiques, des irrégularités de distribution du sucre, de la graisse, d'une provision insuffisante de fer. — Action du foie sur les poisons d'origine externe, interne, microbienne, sur les composés alcaloïdiques ou autres. — Réserves à formuler sur le résultat des injections intra-portales. — Fonctions hépatiques : pigmentaire, martiale, apexygénique. — Hématopoïèse. — Multiplicité des influences du foie sur l'économie en rapport avec la multiplicité de ses fonctions, avec les différentes modalités de sa cellule, avec les synergies organiques.

Le pancréas glande externe. — Modifications des métamorphoses nutritives; affaiblissement; amaigrissement. — Le pancréas glande interne : l'hyperglycémie. — Changements de terrain dérivés de l'association de ces deux interventions. — La rate et la crase sanguine; globules et hémoglobine. — Les ganglions et la lymphe. — Cellules mobiles : phagocytose. — Oscillations dans la résistance. — Le cœur et les poumons. — Acide carbonique et prédisposition morbide. — Utilité de l'oxygène. — Le corps thyroïde. — Ses variations et celles de la nutrition. — Glande altérée et abaissement des échanges; hypotrophie. — Glande suractive et exaltation de la nutrition. — Les capsules surrénales. — Asthénie auto-toxique; débilité générale. — Oscillations de la pression et réceptivités locales.

Le système nerveux. — Action sur la circulation, sur les vaso-moteurs; action sur l'état trophique des viscères; action sur les réactions. — Inhibition et dynamogénie. — Variétés dans les prédispositions; variétés dans les mécanismes générateurs de ces prédispositions. — La peau et l'augmentation des poisons internes. — Les deux circulations. — Les principes toxiques du tube digestif. — Rôle des sécrétions glandulaires. — Modifications du terrain en rapport avec les qualités, la quantité de ces sécrétions, avec les attributs, les doses, la diversité des substances putrides. — Intermittence dans les procédés de défense.

Origines des germes pathogènes. — Origines multiples. — Milieux extérieurs. — Surface cutanée; surface muqueuse. — Prédominance des voies digestives. — Influences favorables aux bactéries : altérations ganglionnaires; altérations de la moelle osseuse : altérations des séreuses; modifications du sang; adultérations humorales. — Réceptivités morbides issues des tares anatomiques ou fonctionnelles des cellules, des appareils, des systèmes, des modifications de l'organisme, de l'infection elle-même.

Les associations microbiennes. — Action sur la résistance. — Intervention des toxines. — Propriétés physiologiques de ces toxines : modifications dans la structure, dans les fonctions, dans la chimie des tissus, dans la pression osmotique, dans la chimiotaxie, etc. — Multipticité des états organiques correspondants.

Les poisons externes et la résistance aux maladies. — Débilité générale. — Qualité et quantité des substance toxiques. — Dépréciations spéciales.

Les variations de terrain et les conditions physiologiques. — Menstruation. — Grossesse. Ménopause. — Puberté. — Croissance. — Anémies. — Chlorose. — Age. — Sexe. — Espèces.

Les modifications organiques et les causes secondes. — Le froid. — La faim; la soif; l'inanition. — Le surmenage. — Le traumatisme : éléments figurés et principes solubles. — La veille; le sommeil. — La digestion. — Le matin; le soir. — Agents atmosphériques, sécrétions internes et énergie cellulaire. — Les émonctoires et les plasmas. — L'état électrique et les tissus. — La résistance et ses oscillations. — Rôle des aliments. — Régimes et conditions sociales. — La thermogénèse et le rayonnement. — Les oscillations du milieu interne. — Disparité des réceptivités; disparité des phénomènes pathologiques. — Rôle isolé des microbes exceptionnellement suffisant. — Nombre considérable des causes (maladies, agents extérieurs, troubles fonctionnels, lésions de tissu, etc.) capables de modifier le terrain, de créer des états favorables aux processus morbides. — Dissemblances de ces états favorables; dissemblances de ces processus.

Conditions de bénignité. — Intégrité anatomique. — Intégrité fonctionnelle. — État statique normal. — État dynamique irréprochable.

Immunité et réceptivité. — Les vaccins solubles : leur genèse. — Essais expérimentaux. — Critique. — Démonstration définitive. — Mécanisme de la résistance acquise. — Disparition des toxines vaccinantes. — Les produits bactéricides; les états antitoxiques. — Part de l'organisme : changements dans la nutrition. — Réactions constantes de l'économie attaquée : nature médicatrice. — Notion ancienne; pathogénie nouvelle. — Les degrés de l'état réfractaire. — Variations morbides en rapport avec les variations de la vaccination.

Rôle de l'organisme hors de l'infection. — Gravité et bénignité des affections non bactériennes soumises aux causes secondes. — L'humidité, la fatigue, les synergies viscérales, etc., et les réactions nerveuses, les diathèses, les intoxications, les dystrophies élémentaires. — Aspect, modalités, marche des processus non microbiens influencés par l'état du terrain. — Analogies nombreuses entre les différentes classes de maladies. — Le Progrès et la Tradition.

Multiplicité des acquisitions en bactériologie. — Modifications doctrinales. — L'absolu dans les Sciences, les Arts, les Lettres. — Mobilité des données dans les connaissances dérivées de l'observation. — Perfectibilité. — L'Observation et l'Expérimentation. — Analogies des deux méthodes. — Science et Médecine. — Synthèse et pathologie cellulaire. — Structure, fonctions, sécrétions, ou anatomie, physiologie, chimie de cette cellule. — Sa prééminence.

On demeure véritablement émerveillé quand on songe à la rapidité d'évolution de nos connaissances, quand on jette un coup d'œil d'ensemble sur la marche des idées dans le domaine de la bactériologie, comme dans celui des autres processus morbides; il suffit de se reporter à trente ans en arrière, pour mesurer bien vite l'immense étendue du chemin parcouru dans un espace de temps relativement aussi restreint.

On voit les notions nouvelles poindre à l'horizon, s'élever, se répandre avec peine, refoulées par une opposition formidable qui ne veut pas qu'on change son *credo*; puis, d'abord peu à peu, dans la suite assez rapidement, la conversion s'opère; l'enthousiasme se développe; chacun est microbien : les bactéries sont tout. On en vient jusqu'à ne plus reconnaître d'autre agent de maladie; on veut oublier, effacer les enseignements du passé.

A cette période d'enthousiasme succède une phase de calme, de méditation, de revision. Parmi les chercheurs, parmi les premiers adeptes de la doctrine microbienne, quelques-uns, tout en continuant à admettre cette doctrine, tout en travaillant à ses acquisitions, aux variations de forme, de fonction, à la donnée des toxines, à la question de l'immunité, des antitoxines, etc., s'aperçoivent qu'il y a autre chose que l'infiniment petit; ils reconnaissent que, sans déserter les salles de microbiologie, il importe de revenir aux laboratoires d'histologie, de physiologie, de chimie biologique, au lit du malade. Dès lors, la cellule reprend sa place au premier plan; dès lors, à côté de la bactériologie, on voit progresser les auto-intoxications, les troubles de nutrition, les réactions nerveuses, etc. Or, ces conceptions microbiennes, les tempéraments apportés à ces conceptions, etc., tout ce mouvement s'est effectué en quelques années.

Assurément, à propos des maladies contagieuses, on décèle quelques notions parasitaires dans Varro, dans Columelle, agronomes latins, dans Zacutus, Kircher, Deidier, Linné, Réaumur, Rasori, etc. Au XIe siècle, Rhazès compare la variole à la fermentation du moût de raisin; cette comparaison se reflète dans Van Helmont, Stahl, Sydenham, plus tard dans Bressy, qui réserve aux affections diffusibles ce titre de fermentatives, que Braconnot, que Mialhe devaient reprendre.

D'ailleurs, en 1721, Goiffou, agrégé au Collège de médecine de Lyon, invoquait l'intervention d'insectes microscopiques, transportés avec les marchandises; un siècle après, Raspail formule la théorie des sarcoptogénèses, à une

époque voisine de celle qui voit se développer la notion des ferments. — Plus près de nous sont nées les théories chimiques.

Billing compare le principe de contage à du levain, dont une parcelle suffit pour faire soulever la pâte. — Liebig estime qu'il y a dans le sang un produit capable, en se décomposant, de déterminer l'apparition d'un agent provocateur, dès qu'un atome issu de l'individu malade tombe dans ce sang; toutefois, on ignore ce qu'est cette substance, comment elle provoque tantôt la dothiénentérie, tantôt la variole, etc. — Dubois, d'Amiens, incrimine la disposition des molécules des liquides; Robin ne reconnaît que des états virulents de la matière. — Hameau, s'appuyant sur l'observation, devine en quelque sorte les lois de la transmission des virus. — Béchamp décrit de nombreux microzymas; divers auteurs estiment que les êtres vivants ne sont que des vecteurs du poison morbide, conception à rapprocher des essais que nous avons poursuivis pour greffer une diastase active, la papaïne, sur un bacille sans action, le bacille subtil.

Néanmoins, de toutes ces conceptions, on ne voit se dégager aucun fait défini, clair, précis. Pourtant, Cagniard-Latour affirme que les cellules de levure sont des plantes; mais c'est Pasteur qui, d'un seul coup, déchire les voiles : « La fermentation est corrélative de la vie, non de la mort.... » Et la démonstration accompagne l'affirmation.

Après avoir étudié les altérations des vins, des bières, les affections des vers à soie, le maître aborde les problèmes relatifs aux maladies des grands animaux : à partir de cet instant, les progrès vont vite. Dans ce nombre, il n'est que juste de rappeler ces mémorables expériences de Chauveau établissant que les virus ne sont ni liquides, ni gazeux, mais solides ; un fragment de preuve fait défaut, et il se refuse, par probité scientifique, à proclamer la nature vivante des granulations observées.

Sans aucune ressource officielle, Davaine, ce merveilleux précurseur, constate l'existence des bactéridies dans les vaisseaux des animaux morts du charbon ; il voit que l'inoculation d'une goutte du sang de ces animaux fait apparaître la maladie, comme il voit l'exaltation septicémique par le fait des passages, Or, cette goutte de liquide se distingue fonctionnellement d'une goutte de sang normal par cette propriété morbifique; anatomiquement cette distinction repose sur la présence de ces bâtonnets; il semble par suite que le raisonnement autorise à conclure que cet attribut spécial dépend de cette modification également spéciale. Le contenu vasculaire, dans ces conditions, diffère du contenu habituel et par une qualité particulière et par un élément nouveau : comment ne pas rattacher cette qualité à cet élément, attendu que, du moment où il y a transmission, il faut un principe capable d'opérer cette transmission ; attendu, d'autre part, que ce bâtonnet est l'unique agent inusité au point de vue morphologique?

Néanmoins, un esprit chagrin aurait pu penser que, dans cette goutte contagieuse, en dehors de ces bactéridies, on trouve des hématies, des leucocytes, des filaments de fibrine, de la soude, des sels, de l'albumine, etc., etc. Or, cet attribut peut, à la rigueur, dériver d'un état singulier, d'une orientation propre des molécules de ces composants figurés ou solubles, hypothèses bizarres, à la vérité, qu'il était bon cependant de réduire à néant!

C'est ce qu'a fait Pasteur, en révélant la grande méthode des cultures, base de l'expérimentation dans le domaine de l'infection! Il sème une goutte de l'humeur contaminée dans du bouillon stérile, dans un ballon contenant, par exemple, 10 centimètres cubes de ce bouillon; puis, il prend une goutte de ce

premier ballon pour la déposer dans un second, renfermant également 10 centimètres cubes; plus tard, il prélève une goutte de ce troisième récipient pour la verser dans un quatrième, etc.; il opère ainsi indéfiniment, laissant des intervalles de trois à cinq jours entre deux de ces ensemencements successifs. Or, une parcelle de ces contenus confère le charbon au même degré que cette goutte du début; et cependant, sans aller au delà du sixième ou du septième de ces ballons, la quantité persistante de cette goutte du début, molécule insécable! est sensiblement représentée par le nombre 0 gr. 000 000 000 000 000 002, dose telle qu'on ne peut rêver à un produit inerte, quelle que soit son activité; comme d'un autre côté la virulence n'a pas faibli, il devient nécessaire d'admettre que cet élément de contage est doué de vie, d'autant plus qu'il s'est transmis de ballon en ballon. D'ailleurs, il suffit d'examiner le dernier liquide pour constater qu'il n'existe aucun globule; ces globules n'ont pas franchi le premier récipient; des multiples composants de la goutte de sang initiale on ne décèle plus, en définitive, dans ce sixième ballon, que la bactéridie : il y a donc obligation de lui rapporter cette qualité de transmission.

Une fois cet isolement réalisé, une fois ces microbes soupçonnés pathogènes purifiés de tout ce qui les entourait dans l'économie, pour achever la démonstration, on doit, avec ces microbes en culture, reproduire sur l'animal, comme on le fait pour le charbon, la maladie dont était porteur le sujet qui a fourni ces parasites.

Rien ne paraît plus aisé, du moins en principe, qu'une telle opération; et, pourtant, les choses ne sont pas toujours aussi simples qu'elles le paraissent au premier d'abord; fréquemment, aujourd'hui, la discussion commence dès qu'il est question de caractériser un agent bactérien. La forme varie; les travaux de Guignard et Charrin, plus encore que ceux de Ray-Lankester ou de Zopf qui visent des parasites plus élevés ou manquent d'une technique irréprochable, etc., ont établi qu'un même bacille peut se présenter sous l'aspect d'un long bâtonnet, d'un filament très étendu, d'un spirille, d'un microcoque : à l'heure présente, le polymorphisme ne peut plus être discuté.

Cependant, à chaque instant, quand, dans une culture, on aperçoit deux agents d'aspect distinct, on se hâte en général de conclure au dualisme, à l'impureté, comme si une culture pouvait être homogène, comme si elle ne renfermait pas fatalement, nécessairement, des éléments jeunes à côté d'éléments anciens, des éléments vivaces juxtaposés à des éléments malades. Or, dans l'adulte reconnaît-on toujours le nouveau-né, l'enfant? Un homme change quelquefois de physionomie à la suite d'une maladie cachectisante!

Cette discussion, dans plus d'un cas, se poursuit quand il s'agit de savoir si, oui ou non, on a réalisé le type morbide observé, quoique rien ne soit plus simple, en apparence, que la réponse à ces questions: on voit bien vite, semble-t-il, si l'animal inoculé présente les accidents enregistrés par la clinique humaine! Malheureusement, les choses sont ordinairement plus complexes qu'elles ne le paraissent. — Il est des affections qui n'existent pas en pathologie comparée; en outre, l'évolution, le facies, l'aspect extérieur du mal constituent des caractères importants qui changent avec l'espèce. Le pneumocoque pullule aisément chez divers animaux; cependant chez aucun d'eux il ne fait, en général, apparaître le bloc d'hépatisation avec le grand, l'unique, le solennel frisson, avec la courbe thermique si caractéristique, avec la crise, etc.! Il en est ainsi pour le bacille d'Eberth! Parfois, à titre exceptionnel! chez le

singe, comme, pour la pneumonie, chez l'âne, on observe des processus qu'il est possible de superposer à ceux de la pathologie humaine.

Quand on a provoqué la fièvre, l'albuminurie, l'entérite, les convulsions, un malaise général, de l'inappétence, etc., on a déterminé, en dehors des hémorragies, des paralysies, à peu près tous les symptômes aigus possibles à réaliser! Or, il est peu de bactéries prétendues pathogènes, qui ne soient capables de les faire naître. On inocule, par exemple, un bâtonnet recueilli chez un rhumatisant; on voit apparaître de l'hyperthermie, de l'endocardite, des arthropathies, etc., on estime que la démonstration est achevée, irréprochable. Par malheur, cette conception se heurte à certaines données, à savoir que le bacille du côlon, que le bacille pyocyanique, etc., sont aptes à produire cette hyperthermie, cette endocardite, ces arthropathies! Cette condition si simple, si nette, si décisive, *reproduire la maladie*, se révèle donc assez fréquemment difficile à réaliser; on ne saurait, à cet égard, se montrer trop sévère, trop rigoureux; il faut admettre le parfait développement des germes introduits, exiger leur constance dans tous les cas rapportés à la maladie dont on rattache la genèse aux microbes en cause.

Les choses, on le voit, ne sont pas aussi simples qu'on les supposait au début : à bien d'autres points de vue, du reste, il est aisé de découvrir des changements de doctrine.

Dans le nombre des modifications apportées à nos conceptions, il convient de signaler les suites de la tentative de mise à l'écart des notions relatives à l'influence des causes secondes; on a voulu faire table rase de ces causes secondes. Nulle l'action jusque-là classique du froid! Nulle la part jusque-là incontestée de l'inanition, du traumatisme, de la fatigue, de l'intoxication, etc., dans la genèse des maladies! Et voilà que Goraiëb, que le professeur Bouchard, que Canalis et Morpurgo, qu'Alessi, mettent en lumière expérimentalement le rôle des basses températures, du jeûne, de la soif, tandis que Max Schuller, Charrin et Roger, etc., établissent d'une façon péremptoire l'influence des chocs, du surmenage, etc. On va même plus loin dans ce retour au passé : on constate, plus spécialement à la suite d'efforts continus ou excessifs, la diminution de l'alcalinité, partant, celle de l'état bactéricide!

Toutes les notions étiologiques de la vieille médecine à bon droit reprennent leur place, sans excepter l'inégalité dans la répartition des humeurs, autrement dit la prédominance dans un plasma déterminé de telle ou telle substance, inégalité, prédominance, si fréquemment accusées par Hippocrate à titre d'élément morbifique!

On demeure surpris, quand on réfléchit, de voir à quel degré l'esprit soi-disant scientifique peut arriver à manquer de sagesse! On a, par exemple, dénié aux oscillations thermiques le pouvoir d'occasionner une maladie! Pourtant, d'un côté, nul n'ignore qu'une maladie n'est qu'une déviation dans la nutrition ou le fonctionnement d'une cellule ou d'un groupe de cellules; de l'autre côté, nul n'ignore également que l'abaissement du thermomètre ou son élévation excessive sont propres à modifier un tissu dans sa structure, dans ses sécrétions, autrement dit à opérer cette déviation!

Il n'est même que juste de pousser plus loin l'acte de réparation vis-à-vis de l'ancienne médecine, de proclamer que non seulement le froid, en particulier, favorise l'infection, mais que cet élément fait naître de véritables entités pathologiques, en dehors de tout agent vivant!

Fermez subitement les réseaux vasculaires de la surface grâce à un violent courant d'air à zéro : la masse sanguine est refoulée dans la profondeur, bien que, suivant Wertheimer, le balancement des deux circulations profonde et superficielle ne soit pas aussi parfait qu'on l'a supposé, en raison sans doute des centres vaso-moteurs périphériques ou des appareils régulateurs propres à chaque viscère. Or, que nous enseignent les expériences de Max Hermann, de Von Platters, de Nussbaum, de Zielonko, de Runeberg, sinon qu'il suffit de changer la pression, la vitesse, dans le rein, pour provoquer l'albuminurie? Que nous enseignent aussi les travaux de Silbermann, de Tirelli, de Guinard, de Boyer, sinon que, dans le cas où la peau ne fonctionne pas intégralement, la toxicité des humeurs, des urines augmente; sinon que, dans ces conditions, les glomérules qui sont un filtre ou les tubuli qui sont une glande sont traversés par des composés irritants, qui poursuivent leur chemin en s'écoulant par les tubes droits, vrais canaux excréteurs. On a beau rétablir la circulation cutanée, ramener la température à la normale, si le désordre a duré assez longtemps, la néphrite, la vraie néphrite *a frigore* s'installe, poursuit son cours!

Assurément des germes peuvent surajouter leur action; lorsque les propriétés nuisibles des plasmas s'accroissent, les bactéries, qui de l'intestin passent dans les vaisseaux, pullulent plus aisément; l'expérimentation le prouve, en montrant qu'un microbe atténué, déposé dans le sang mais incapable de se reproduire, soudainement se multiplie si on injecte quelques gouttes de toxine. Toutefois, l'addition de ces germes n'est nullement nécessaire.

D'ailleurs, le rein n'est pas le seul organe apte à devenir malade sous de pareilles influences. Quiconque réfléchit à l'ictère par émotion arrive à admettre difficilement que le spasme du cholédoque dure assez longtemps pour faire refluer la bile dans le sang; la notion de ce spasme et l'idée de permanence se concilient avec peine! On conçoit plutôt une vaso-dilatation passagère des capillaires sanguins ou une vaso-constriction également passagère des capillaires biliaires, aboutissant par des procédés différents, la première par aspiration, par diminution de pression, la seconde par refoulement, par augmentation de cette même pression, à chasser pour ainsi dire la bile dans le torrent circulatoire, d'autant plus que la cellule hépatique est en quelque sorte en équilibre entre ces deux groupes de vaisseaux.

D'une façon générale, nous sommes trop anatomistes, nous exigeons trop instamment la vue de la lésion; or, dans l'état actuel de nos connaissances, cette exigence est excessive. En premier lieu, la technique n'ayant pas dit son dernier mot, cette lésion peut exister sans qu'on parvienne à la mettre en évidence; en second lieu, on conçoit un trouble fonctionnel, indépendant d'une altération saisissable de structure. Il est clair, par exemple, que les notions nouvelles relatives aux neurones permettent de concevoir des désordres moteurs, sensitifs, en rapport avec des contacts plus ou moins intimes ou plus ou moins nombreux dans les prolongements, et cela sans aucune autre modification.

Pour établir sur de nouvelles preuves le rôle morbifique, exclusif, suffisant, des causes secondes, en particulier des influences atmosphériques, on peut également faire valoir que les rayons lumineux ne réclament nullement le concours d'un ferment figuré pathogène pour produire le coup de soleil : là encore un agent physique se révèle générateur de troubles pathologiques, agent qui, du reste, n'a rien de commun avec l'élément thermique. C'est, en effet, la zone chimique, nullement la partie calorifique du spectre, qui dans ce cas

intervient; les propriétés réfrangibles sont bien différentes : voilà pourquoi il est possible d'observer la réalisation de ce coup de soleil au sommet du mont Blanc, dans une région où le thermomètre est toujours bas.

Il est intéressant de rappeler que ce sont aussi ces rayons violets ou voisins du violet qui agissent sur les bactéries. Du reste, si entre ces deux groupes de cellules, organiques et microbiennes, on décèle des différences dans la rapidité de développement, de pullulation, etc., etc., on rencontre, en retour, bien d'autres analogies à ajouter à celles que nous venons de signaler.

Le leucocyte est polymorphe, mobile, à la manière d'une foule d'infiniment petits; les hématies sont sphériques, les épithéliums sont allongés, les fibres élastiques sont enroulées, à la façon des microcoques, des bacilles, des spirilles; on rencontre des cils vibratiles soit chez la virgule cholérique, soit sur le revêtement de quelques muqueuses; le noyau existe, d'après Bütschli, chez certains germes, comme il se voit dans beaucoup d'éléments anatomiques; par contre son absence est réelle dans des séries d'agents pathogènes, aussi bien que du côté des hématies; le protoplasma, dans l'un et l'autre groupe, est granuleux, principalement albuminoïde, quelque peu hydrocarboné. La nutrition réclame, dans les deux catégories, de l'eau, des composés protéiques, des substances ternaires; elle se fait par voie aérobie ou par processus anaérobie; elle aboutit aux oxydations ou aux réductions. Les cellules de l'économie ou des parasites retiennent des matières colorantes, avec intensité si elles sont en pleine activité, faiblement dans le cas contraire; des déchéances successives les conduisent du parfait fonctionnement à la mort; ces déchéances correspondent à des modifications qui portent sur l'aspect, sur les sécrétions, sur les attributs, sur l'existence elle-même. On rencontre des éléments anatomiques non différenciés, portant peut-être en eux leur spécificité; ils persistent à cet état ou s'élèvent à des dignités plus hautes, à l'état d'organite hépatique, par exemple. De même, les bactéries sont de simples saprophytes ou de vrais ferments pathogènes; le passage de la première de ces classes à la deuxième s'effectue sous l'influence d'un grand nombre de conditions; c'est même là une des notions capitales de la doctrine bactériologique actuelle.

On croyait au début qu'à chaque maladie correspond un agent spécial, précis, déterminé; on sait aujourd'hui qu'un unique germe est capable d'engendrer une série de processus; inversement, une lésion donnée, telle que la péritonite, l'angiocholite, l'arthropathie, etc., relève de différents infiniment petits : pneumocoque, streptocoque, bacille du côlon, staphylocoque, etc. Il n'est probablement pas de parasite qu'on ne puisse rendre pathogène; avec de Nittis, j'ai pu, en exaltant le bacille subtil, provoquer la mort du cobaye en injectant 1 centimètre cube, alors qu'au début il était nécessaire d'en introduire 6, 8, 10, à tel point que l'élément mécanique intervenait. Plus d'une fois, du reste, il faut recourir à la rééducation, même quand il s'agit des espèces spécifiques, de celles qui plus que les autres vivent hors de l'économie, déterminent une maladie constamment pareille à elle-même, offrant un ensemble de caractères invariables.

Si on envisage les produits issus de la vie de nos cellules ou de celle des cellules microbiennes, on enregistre la consommation de l'oxygène, la formation de $CO^2$, d'urée, de composés ammoniacaux correspondant à l'urée; on voit apparaître des pigments bleu, vert, rouge, noir, pigments biliaires, sanguins, pigments des bacilles pyocyanique, fluorescent, du micrococcus prodigiosus;

on constate la production de leucomaïnes ou de ptomaïnes, d'albumoses, de toxalbumines, de diastases, diastases tétanique, diphtérique, d'un côté, ptyaline, pepsine, trypsine, invertine, de l'autre. — Le parallèle se poursuit, quand on étudie les attributs, la destination de ces sécrétions. Injectez de l'urine, solution contenant des substances nées de la vie de nos viscères, injectez parallèlement une culture filtrée : dans les deux cas, vous provoquerez des convulsions, des troubles cardiaques, respiratoires, thermiques, glandulaires, etc.

Et, d'ailleurs, en enlevant le corps thyroïde, le pancréas, les capsules surrénales, ou bien encore en faisant pénétrer en excès le suc thyroïdien, vous créez non plus des symptômes, des lésions, mais bien des entités morbides nettement définies; vous élevez la pression avec les principes capsulaires comme avec les produits pyocyaniques, tandis que vous l'abaissez en usant de l'extrait hépatique ou des poisons staphylococciques; vous accélérez la nutrition, vous poussez à l'accroissement de l'urée en employant les matières contenues dans la glande cervicale aussi bien qu'en utilisant la plupart des toxines; la pepsine est hémorragipare, à l'exemple des matières dérivées du microbe du pus bleu; rien n'est plus facile que de déceler soit dans les sécrétions bactériennes, soit dans les éléments organiques, des corps aptes à occasionner l'albuminurie, une entérite, des oscillations thermiques, des désordres moteurs, etc.

Ce ne sont pas seulement les produits provenant de la désassimilation qui peuvent faire ce que font les bactéries, ce sont encore nos propres cellules, du moins quelques-unes de nos cellules, plus spécialement celles du névraxe, intervenant dynamiquement, par voie réflexe, par des processus réactionnels, plutôt que par des mécanismes toxiques. Qu'un calcul biliaire, en irritant la muqueuse du canal cholédoque, sollicite par cette irritation la mise en jeu des centres vaso-moteurs! Plus d'une fois, la tension s'élève dans la petite circulation; le cœur droit, en luttant contre cet obstacle, aboutit à une dilatation, à une insuffisance tricuspidienne réputée fonctionnelle, en ce sens qu'aucune altération anatomique n'accompagne ce changement! Arloing, en dilacérant la couche interne de l'estomac, a établi, avec Morel, les chemins suivis par ces impressions qui déterminent des accidents étudiés, à divers égards, par Potain, Teissier, François-Franck, etc.

D'intéressantes considérations nous apprennent que les perturbations expérimentales obtenues en dehors de tout microbe, aussi bien que les troubles bactériens, se rapprochent manifestement de la réalité clinique. — Le diabète pancréatique du chien s'accompagne, je l'ai montré, d'amaigrissement, de polyurie, de polydypsie, d'altérations rénales, hépatiques, de prédisposition à l'infection; sur un seul de ces chiens, j'ai isolé quatre microbes différents : le bacille du côlon, les deux staphylocoques, le blanc, le doré, le germe de la tuberculose, tous les quatre en activité. Il en est ainsi du myxœdème des animaux, dont Moussu rapporte l'histoire dans sa remarquable thèse, lequel est l'image de l'entité morbide qui, dans la pathologie humaine, correspond à ce qualificatif.

Tantôt les cellules mises en cause sont groupées dans une zone déterminée, au niveau de ce corps thyroïde, par exemple; tantôt elles sont répandues un peu partout à la manière de celles des diathésiques. De même, dans la diphtérie, les parasites sont ordinairement réunis sur l'amygdale, alors que durant une septicémie ils errent à l'aventure.

Quant à l'évolution, elle se révèle aiguë ou chronique, continue ou inter-

mittente, dans le diabète, la cachexie strumiprive, aussi bien que dans la variole, la bacillose, la malaria, etc.! La marche, la terminaison par accès, par crise ou par lysis, qui se rencontrent dans la pneumonie ou la dothiénentérie, s'observent également dans la goutte, la migraine, l'épilepsie, les lithiases, la chlorose!

Les cellules de l'économie, tout aussi bien que les cellules bactériennes, sont donc capables d'engendrer la maladie, de lui imprimer les mêmes allures, de mettre en jeu des symptômes analogues : nous voilà déjà loin du moment où l'on osait écrire qu'il n'existait ni lésion, ni inflammation, ni désordre pathologique, sans l'intervention des infiniment petits! Que de troubles morbides paraissent et sont en réalité, tout au moins dans quelques cas, indépendants de l'élément microbien! Les altérations des glandes internes ou mixtes, en particulier celles du corps thyroïde, des capsules surrénales, du pancréas, du foie, etc., altérations nées sous l'influence d'un poison venu du dehors ou né dans nos tissus, peuvent appartenir à cette catégorie de perturbations qui n'ont rien de commun avec les processus de l'infection! Une hyperexcitabilité nerveuse développée sous l'influence d'une tare héréditaire conduit à des activités réflexes excessives, à des accès, à des crises, à des processus hystériques variés! Qu'un principe toxique désorganise le rein, le rende insuffisant, imperméable : bientôt l'auto-intoxication va s'établir, touchant à tous les appareils, aux poumons, au cœur, au névraxe, au tube digestif, à la peau, etc.!

On ne saurait trop insister sur l'importance de ces auto-intoxications. A ne considérer que l'intestin, on trouve là des substances toxiques aussi multiples que distinctes; dans ce canal on rencontre des principes biliaires, des sels, des pigments; on trouve des peptones, dont l'action nuisible jusque-là admise semble tenir à des impuretés; on décèle également des composés ammoniacaux, des matières amidées, la leucine, la tyrosine, des produits aromatiques, l'indol, le scatol, le phénol, des acides formant dans certaines conditions un groupe nombreux, acides acrylique, butyrique, crotonique, lactique, oléique, oxalique, propionique, palmitique, succinique, stéarique, valérique, etc.; on constate aussi la présence d'une foule de bases, de leucomaïnes, la xanthine, la créatinine, la muscarine, parfois, à la suite de putréfactions intenses, la mydaléine, l'hydrocollidine, la parvoline, la neuridine, la saprine, la putrescine, la cadavérine, la bétaïne, la mydotoxine, la tyrotoxine, etc., etc. Une partie de ces poisons dérive de l'extérieur, en particulier les matières minérales qui donnent aux fèces une fraction considérable de leur toxicité; une seconde partie provient des glandes, le suc gastrique par exemple qui détermine en injection intra-veineuse des accidents rapides; une troisième découle du fonctionnement des ferments figurés. Il n'est pas besoin d'ajouter que ces corps, suivant l'état du canal, offrent des différences sensibles au point de vue et de la quantité et de la qualité!

Des poisons tels que le mercure, le plomb, l'arsenic, le phosphore, l'alcool, l'oxyde ou le sulfure de carbone, etc., engendrent des processus absolument étrangers, au point de vue des origines étiologiques, au domaine de l'infection.

On peut habituellement en dire autant soit des dyscrasies acides, de l'uricémie, de la lacticémie, de l'oxalémie, soit aussi de quelques changements humoraux, comme l'ammoniémie, l'acétonémie, la lipémie, l'hyperglycémie, soit également de la plupart des diathèses, de la goutte, de l'obésité, de certains états spéciaux, de l'ostéomalacie, du rachitisme, etc.!

Ces adultérations des plasmas, ces vices de la nutrition, ces perturbations dans les échanges, dans les mutations, ces retards, ces ralentissements, conséquences des anomalies de l'hérédité, d'une hygiène mal comprise, d'une ancienne affection, toutes ces tares tant anatomiques que fonctionnelles, aussi bien que les empoisonnements, que les réactions nerveuses, que les troubles issus des lésions glandulaires, sont capables de détériorer les principaux systèmes de l'économie, au même titre, du reste, que l'infection.

Dans ces conditions, à un moment donné il n'y a plus ni diathèse, ni auto-intoxication, ni hyperexcitabilité nerveuse, ni processus bactérien; il n'y a plus qu'un myocarde en asystolie, qu'un rein infranchissable, qu'un foie dégénéré, etc.; il n'y a plus qu'une affection viscérale, organique, retentissant par synergie, par relations fonctionnelles ou mécaniques, sur les divers appareils!

Que les agents parasitaires viennent se greffer secondairement dans de telles circonstances, la chose est possible. Toutefois, le mal fréquemment a débuté sans aucune intervention bactérienne; il évolue, il peut atteindre la terminaison sans l'adjonction d'un tel élément.

Il est rare, au contraire, en dehors des processus spécifiques, de rencontrer une infection qui ne réclame pas, à un moment voulu, à un titre quelconque, le secours de la cellule organique : la multiplicité des circonstances, des conditions, qui président à des associations de ce genre, joue un rôle considérable dans la genèse des tableaux pathologiques.

L'étude du mécanisme des variations d'un même processus morbide constitue l'un des problèmes les plus intéressants de la pathologie générale; dans les maladies de toute classe on rencontre des dissemblances sans nombre, qu'il s'agisse des symptômes, des lésions, de la marche, de la durée, de la terminaison, etc. La goutte, affection diathésique, se révèle tantôt chronique, tantôt aiguë; les désordres dérivés des réactions nerveuses anomales sont durables ou passagers; une simple dystrophie élémentaire autonome, une fracture, une entorse, évoluent lentement ou rapidement; plus encore que les troubles dépendant de la nutrition, du névraxe, des tissus, etc., l'infection revêt les allures les plus disparates, la bénignité la plus manifeste ou la gravité la plus profonde.

La cellule bactérienne, comparée à celle de l'organisme, apparaît plus prompte dans ses métamorphoses, dans sa pullulation, etc. Peut-être faut-il voir dans ces caractères une partie des motifs de cette diversité si marquée dans les aspects des processus bactériens? Tout en accordant crédit à ces explications, on ne peut toutefois s'empêcher de penser, en présence d'un polymorphisme aussi accentué, que ce polymorphisme est soumis à une foule d'influences : il paraît, dès lors, intéressant, à ne considérer que les infections, de rechercher les causes de ces phénomènes.

Au début — nous avons indiqué cette hypothèse — on a supposé qu'à chaque désordre correspond un microbe spécial. Témoins des accidents, harcelés par le besoin irrésistible de se rendre rapidement compte de leur genèse, les chercheurs n'ont pu se dispenser de formuler des suppositions, autrement dit d'interpréter par anticipation les faits enregistrés : de là cette idée que toute entité, toute perturbation relèvent d'un agent particulier.

Cette conception se dégageait des impressions ou même des données que le bon sens semblait indiquer à l'observateur; il était naturel de supposer, en l'absence de sanction expérimentale, que chaque processus suffisamment défini,

délimité, était l'œuvre d'un moteur également défini, délimité; l'instinct, pour ainsi dire, aussi bien que le jugement poussaient à cette solution, d'autant qu'à l'origine des sciences l'esprit en général passe tout d'abord par des phases de sensation, plus tard de raisonnement, par des périodes qui ressortissent plutôt à la scolastique qu'à l'expérimentation.

Du reste, sans invoquer l'axiome d'Aristote qui prétend que rien ne parvient à l'intelligence sans dériver du sentiment, il est juste de remarquer que ces procédés, à côté de détracteurs acharnés, comptent des partisans résolus. Si Bâcon n'a que du mépris pour ces suppositions d'avant-garde, si Magendie réclame des expériences sans aucun mélange de raisonnement, par contre, Cl. Bernard, contrairement aux tendances qu'on lui prête parfois bien gratuitement, estime qu'il est bon de formuler pour soi-même une théorie avant d'entreprendre un travail; dépourvu de ce guide, le chercheur erre à l'aventure, ne se distinguant nullement de l'aide qui lui prête une assistance purement matérielle; il faut, au contraire, poser à la nature des questions, dont à chaque pas on compare la teneur avec les faits. A coup sûr, cette manière d'agir ne ressemble nullement à celle du métaphysicien qui formule des axiomes; ce sont de simples interrogations, qu'on cesse dès que la réponse a commencé à se faire entendre; à ce moment, en effet, on doit se taire, surtout écouter, plus encore obéir.

Or, en instituant des expériences — ces médiatrices qui, d'après Gœthe, relient le savant aux faits environnants — les auteurs n'ont pas tardé à reconnaître combien leurs aperçus étaient défectueux, tout au moins pour une grande part; ils ont vu qu'un unique germe est capable d'engendrer les symptômes les plus différents, au point de donner naissance à des entités distinctes.

C'est ainsi que les maladies de tous les jours, celles qui encombrent une salle d'hôpital, les angines, les entérites, les angiocholites, les bronchopneumonies, les pleurésies, les péritonites, les synovites, les endocardites, les phlébites, etc., toutes ces affections sans nombre se développent sous l'influence de trois ou quatre espèces de microbes : ce sont les staphylocoques, le bacille du côlon, le pneumocoque, plus encore les streptocoques. Le germe de la tuberculose mis à part, on ne rencontre pas habituellement les bactéries nettement spécifiques, celles qui venues ordinairement de l'extérieur font naître des entités à type constant, toujours semblables à elles-mêmes; sauf exception, on n'a pas affaire au bacille de la morve, à la bactéridie du charbon, etc.

Il ne faut pourtant pas exagérer, car il est juste de proclamer qu'un seul de ces parasites vulgaires comporte des races multiples, dont chacune, suivant la virulence ou l'âge, est apte à exercer une action particulière. A cet égard, une fraction de vérité appartient à l'idée qui rapporte un accident déterminé à un infiniment petit spécial; sans aller jusqu'à admettre la création facile d'espèces séparées, on est en droit de rattacher partiellement les variétés des processus à des variétés d'un unique agent pathogène. Malheureusement, dans ces questions qui relèvent de la botanique l'obscurité est grande, d'autant qu'on laisse habituellement aux médecins le soin d'élucider ces problèmes.

On sait, par exemple, que telle culture plutôt que telle autre du même agent va provoquer plus aisément une endocardite, une paralysie à streptocoques; cette notion est tellement admise qu'elle ne réclame plus de démonstration; le streptocoque qui engendre l'érysipèle de l'oreille du lapin diffère de beaucoup d'autres streptocoques, à ce point que le contact de certains sérums le modifie

de certaine façon. — L'accoutumance à pulluler dans un milieu spécial peut, à quelques égards, entrer en ligne de compte pour expliquer la diversité des localisations, des phénomènes morbides; un microbe qui a longtemps vécu dans l'endocarde, dans le foie, dans le rein, etc., tend à se fixer dans ces viscères. *In vitro* on parvient à faire vivre des parasites même dans des milieux additionnés d'antiseptiques; quand on injecte dans le sang la culture d'un germe habitué aux éléments du tissu rénal, ce parasite le plus souvent se multiplie un peu partout, mais plus rapidement dans la glande urinaire.

La mise en œuvre de la méthode expérimentale, appliquée après les périodes de sentiment, de raisonnement pur, a heureusement conduit à une série de notions particulièrement propres à expliquer les dissemblances morbides; cette méthode a placé en évidence le rôle du facteur quantité, comme celui de la porte d'entrée; ces deux facteurs s'ajoutent aux influences qui relèvent de la qualité : ainsi se poursuivent les modifications apportées aux conceptions bactériologiques.

L'importance du poids ou du volume, considérable en matière de venins, est, pensait-on, nulle lorsqu'il s'agit de virus. Or, les travaux de Chauveau, de Watson-Cheyne, de Bouchard, etc., ont établi que si l'on réduit les bactéridies à quelques unités, l'animal le plus prédisposé, l'habitat naturel de ces bactéridies, est parfois capable de résister; il est également possible, en augmentant ou en diminuant les doses, de développer, d'atténuer ou de supprimer telle ou telle manifestation pathologique, la fièvre, l'albuminurie, etc., partant de changer le tableau symptomatique.

Assurément, cette question de dose, si on franchit certaines limites, n'a pas la portée qu'elle revêt en matière de poisons solubles; encore est-il qu'il convient d'en tenir compte. Du reste, pour ces poisons solubles également tout ne dépend pas de ce facteur; c'est ainsi que dans les cas où on injecte de la nicotine à un lapin, si on ne le tue pas immédiatement, s'il manque quelques fractions de milligramme, assez souvent, en dépit de la gravité momentanée de son état, on ne parvient pas à le faire succomber, du moins rapidement, en introduisant quelques instants plus tard, avant toute élimination, une quantité d'alcaloïde bien supérieure à celle qui a fait défaut; pourtant cette quantité initialement ajoutée à la première aurait été plus que suffisante pour amener la mort. De même on aura beau utiliser des proportions excessives de toxines, d'alcool, de sels de plomb, etc., etc., certains désordres n'apparaîtront jamais que plus ou moins tard; ils réclament d'autres facteurs dépendant des cellules impressionnées. Il n'est pas inouï de voir la pression fléchir chez un animal qui a reçu certaines toxines, mais ce changement s'enregistre parfois lorsque ces produits ont eu le loisir de détériorer les capsules surrénales; si, en effet, vous injectez l'extrait de semblables capsules, vous ne déterminez plus l'élévation classique : c'est bien par une modification organique que le phénomène se réalise.

Il est des parasites qui occasionnent des troubles dès leur entrée; il en est qui comportent des incubations. De même on sait depuis longtemps que certains poisons de l'organisme, comme les alcaloïdes, agissent dès qu'ils pénètrent, alors que d'autres exigent un intervalle d'ailleurs variable. Les uns, sans doute, provoquent des désordres fonctionnels; les autres, à l'exemple des toxines vaccinantes, conduisent l'économie à fabriquer de nouveaux composés, des antitoxines, des produits bactéricides; ils font apparaître des altérations de

structure, dans le foie, dans le rein, dans le névraxe, etc.; ce sont ces altérations qui plus ou moins tardivement vont déterminer l'anazoturie, la sérinurie, des convulsions, etc.; on peut encore s'assurer qu'au contact de ces toxines, grâce à leur passage, l'économie fabrique des éléments morbifiques, aussi bien qu'elle donne naissance sous une influence identique aux principes protecteurs : la composition des urines le prouve. Il est certain que le sang d'un animal en pleine diphtérie, en plein tétanos, possède des attributs propres, sans qu'on puisse actuellement déceler, isoler des poisons spécifiques, définis, issus des viscères; ces viscères, baignés par des plasmas adultérés, soumis à des températures irrégulières, régis par un système cérébro-spinal intoxiqué, sont placés dans des conditions qui leur permettent de ne pas engendrer uniquement des substances normales.

L'influence de la porte d'entrée constitue un nouvel élément de variations dans les affections. C'est là un principe mis en lumière, il y a déjà longtemps, par Chauveau et son école; j'ai moi-même fourni une démonstration de cet ordre en 1884, à une époque où ces démonstrations étaient rares; non seulement on modifie les allures d'une maladie en déposant le virus dans des points divers, mais on vaccine un animal en confiant à la circulation le germe du charbon symptomatique, tandis que ce germe placé sous la peau provoque des accidents à terminaison fatale.

Avec Duclert, il y a plusieurs années, j'ai cultivé un bacille dans des bouillons distincts, dont chacun contenait les éléments d'un tissu, d'un organe donné, du foie, du rein, du poumon, du cerveau, du muscle, de la rate, de la moelle osseuse, etc.; j'ai de plus réalisé ces mêmes cultures sur ces organes frais. Or, dans ces conditions, j'ai vu la végétation varier de l'un à l'autre de ces bouillons, surtout quand on ne chauffait pas les tissus; j'en ai conclu que l'économie est formée d'une série de milieux juxtaposés. — Roger, avec de nouveaux résultats, vient de reprendre cette question.

On comprend par suite que les conséquences soient fonction de la nature du viscère le premier atteint, d'autant plus qu'en dehors des différences tenant aux variations du pouvoir nutritif, il y a lieu de penser que les activités phagocytaires, que la rapidité ou la lenteur du courant sanguin, que le degré d'oxydabilité, d'état bactéricide ou antitoxique, etc., etc., interviennent de leur côté. Si, du reste, on colore, comme l'a fait Cardarelli, les bactéries dispersées par le sang, on voit les réactifs, suivant les tissus, mettre en évidence l'activité des unes, la dégénérescence des autres; en outre, si l'on sème quelques parcelles de ces tissus, la végétation est des plus inégales.

Ces faits révèlent d'une façon éclatante la part qui revient à la porte d'entrée dans la genèse des dissemblances d'un virus en évolution; or ces dissemblances paraissent encore plus faciles à réaliser quand, conformément à mes expériences, on étend aux toxines l'influence de ces voies de pénétration. Ces toxines offrent, en effet, le plus fréquemment une énergie en rapport avec la nature du territoire qu'elles imprègnent tout d'abord; les troubles engendrés présentent donc des modalités en relations avec le chemin suivi par l'agent pathogène, autrement dit avec le premier tissu baigné par ses sécrétions, soit à cause du mode d'évolution de cet agent, soit en raison des qualités de réaction ou de sensibilité de ce tissu.

On sait, par exemple, que le poison diphtérique placé sous la peau est aussi violent qu'il est peu actif déposé dans l'intestin; il en est de même pour le poi-

son pyocyanique, pour le poison tétanique. etc. Supposez que ces poisons soient sécrétés dans l'iléon : vous n'observerez aucun accident.

Dans ces conditions l'absorption est lente; les parasites du tube digestif, en vivant dans un liquide riche en toxines, l'altèrent, comme le fait a été établi, à un point de vue général, par Metchnikof, par Mangin et Charrin; en troisième lieu, avec André Lefèvre j'ai vu la pepsine, probablement d'autres diastases avec elle, atténuer les sécrétions du bacille d'Eberth; en quatrième lieu, avec Paul Cassin, avec de Nittis, j'ai constaté qu'un extrait de la muqueuse, la partie glaireuse, les éléments de sécrétion parfois retardent la mort des animaux qui ont reçu des germes intestinaux.

D'ailleurs, nul n'ignore que, si on oppose les effets des médicaments introduits par le derme à ceux que produisent ces mêmes médicaments pénétrant par l'estomac, on a plus d'une fois des résultats peu comparables.

L'inégale fertilité des organes, des appareils, conduit les microbes à fabriquer leurs produits en totalité ou en partie. Or, j'ai prouvé, à la suite du professeur Bouchard, la multiplicité de ces produits; les uns actionnent le cœur, les poumons; les autres influencent le système nerveux, le tube digestif, etc. Qui ne conçoit la disparité des formes morbides, suivant la prédominance de tel ou tel de ces principes?

Cette disparité dans les résultats, issue des différences constatées dans la nature des territoires organiques, dans leur composition, dans la façon dont ils se prêtent à la pullulation bactérienne, permet d'entrevoir un nouveau facteur capable, par ses propres oscillations, d'imprimer aux types morbides les allures les plus diverses : ce facteur n'est autre que le terrain.

Si, par exemple, le milieu de culture, le viscère contaminé, est tel que les bactéries produisent de préférence ceux de leurs principes qui sont solubles dans l'alcool, on pourra voir les accidents circulatoires prédominer, la forme, le type cardiaque du mal s'installer; j'ai constaté, en effet, avec Bardier, que dans plus d'un cas, les substances microbiennes entraînées par cet alcool sont surtout celles qui actionnent le myocarde, qui plus d'une fois le ralentissent, chez la grenouille, pendant que le sérum anti-diphtérique relève le nombre de ces contractions : qui ne saisit dans ces résultats la preuve d'un antagonisme physiologique entre ces toxines et ce sérum, autrement dit ces antitoxines, antagonisme qui se reproduit au point de vue de la diurèse, de la pression, etc.!

Après ces inévitables oppositions des débuts qui rendent plus assurée la marche du progrès, le mouvement d'adhésion aux doctrines bactériennes a été si prononcé qu'on a peine à croire aujourd'hui, qu'en 1880 ces doctrines n'avaient pas encore reçu la consécration de l'enseignement officiel des Facultés de médecine! Pourtant rien n'est plus exact; à cette époque on n'épargnait pas les railleries aux croyants de la première heure, tandis qu'actuellement on traiterait volontiers de réactionnaires ceux de ces croyants qui, après mûres réflexions, s'apercevant de l'insuffisance de données par trop simplistes, s'efforcent de se tenir dans le juste milieu d'Horace!

Or, dès cette année 1880 le professeur Bouchard, dans ses leçons, mettait en parallèle microbe et terrain : « Aux causes inhérentes aux agents infectieux viennent s'ajouter celles qui sont inhérentes à l'organisme défendu contre le plus grand nombre des bactéries. Ce sont des dissemblances physiques, chimiques, nutritives, qui font que les individus sont autant de milieux disparates où les agents pathogènes viennent tantôt s'éteindre, tantôt fructifier. »

[*A. CHARRIN.*]

En dépit de ces sages considérations, en dépit des enseignements cependant si clairs de l'expérience de Raulin ou des déductions qui se dégagent des cultures, de leurs variétés, on n'a bientôt plus voulu voir que le microbe naguère si décrié; les parasites inférieurs, mousses, algues, champignons, recouvrant le tronc, ont masqué la vue de l'arbre : la notion du terrain a paru s'éclipser. Toutefois, issue de l'observation de tous, de cette observation qui, d'après Auguste Comte, tient le premier rang dans les méthodes de la biologie, cette notion devait rapidement triompher de l'exclusivisme d'un moment.

Ce retour à une plus saine appréciation s'est effectué parallèlement à une série de modifications apportées aux théories nouvelles. On a constaté, par exemple, que les germes ordinairement n'agissent point par eux-mêmes, en réalisant des embolies, en consommant l'oxygène, phénomènes d'ailleurs difficiles à comprendre de la part des anaérobies, comme de celle des parasites qui ne vivent pas dans le sang; on a vu également l'importance des toxines génératrices d'accidents aussi bien que de l'immunité; on a compris la part à réserver aux associations microbiennes, aux causes secondes, aux défenses de l'économie, à tout ce qui touche au terrain, etc.

Les affections de tous les jours sont si nombreuses, si polymorphes dans leur aspect, leur évolution, qu'il est impossible d'expliquer complètement ces variétés par celles qui sont inhérentes aux races, à la virulence, à la quantité des parasites, au choix de la porte d'entrée; il faut chercher autre part que du côté des infiniment petits, c'est-à-dire dans la direction du terrain ou plutôt de ses changements, les causes des disparités enregistrées dans les manifestations morbides.

Du reste, pour se convaincre de cette nécessité, il suffit d'inoculer plusieurs séries d'animaux d'une façon identique, à l'aide d'une égale dose d'une culture autant que possible homogène : on ne tarde pas à voir le processus offrir des évolutions dissemblables. Il est clair que, dans de pareilles conditions, on ne saurait trouver les motifs de ces dissemblances ailleurs que dans la diversité des manières d'être de ces animaux.

La prédominance du terrain ressort encore davantage, lorsqu'on reconnaît que les bactéries en contact avec les tissus sont le plus souvent peu virulentes, pourvues d'une activité qui ne leur permet pas de faire naître beaucoup d'éventualités.

Il est, en effet, assez difficile de retirer des voies digestives des parasites aptes à engendrer le mal, sans qu'il soit nécessaire de les exalter; de temps à autre, cependant, comme l'a vu Netter, on rencontre dans la cavité buccale des pneumocoques actifs. L'existence de tels parasites de préférence au printemps, en automne, est en rapport dans quelque mesure avec les conditions saisonnières, avec le mode d'influence des agents atmosphériques à ces époques; ces conditions, ces influences exercent, du reste, leurs actions sur d'autres éléments; la vitalité de l'organisme, aussi bien que celle des infiniment petits, subit ces actions.

Pourquoi ces parasites habituels sont-ils si fréquemment atténués? Les motifs qui concourent à ces atténuations sont de divers ordres.

En premier lieu, ces microbes dérivent des milieux extérieurs depuis un temps plus ou moins long. A la naissance l'économie normale est indemne de ces microbes; les expériences de Nuttal et Thirfelder semblent même avoir établi la possibilité, pour la vie, de se poursuivre sans ferments figurés. —

Pendant la période intra-utérine le fœtus reçoit des aliments préparés; il n'opère pas de métamorphose essentielle; la nutrition est pour ainsi dire passive : tout change dès qu'il voit le jour. A partir de cet instant commence une existence fort différente au point de vue des mécanismes physiologiques, existence qui devient active. Jusqu'à ces travaux de Nuttal et Thirfelder on a discuté pour savoir si cette existence est réalisable en dehors de l'intervention de ces ferments figurés.

La solution était d'autant plus difficile que l'arrivée des infiniment petits au niveau de nos surfaces cutanées ou muqueuses a lieu dès les premières heures; à peine l'enfant a-t-il respiré, pris du lait, que déjà ses voies respiratoires ou digestives sont habitées, aussi bien que le tégument externe, aussi bien que toutes les parties de l'organisme qui, suivant la pensée de Cl. Bernard, continuent à faire partie du monde extérieur.

C'est de ces surfaces cutanées ou muqueuses que partent les germes qui, à un moment donné, vont porter le mal dans la profondeur des tissus, ou bien c'est sur ces surfaces, dans des zones déterminées, qu'à certaines heures ils pullulent, sécrètent, fonctionnent. Or, à l'instant où ils abordent ces revêtements superficiels, ils viennent de quitter les milieux extérieurs où ils ont subi les actions des agents atmosphériques.

Le plus souvent, ces actions s'exercent dans le sens de la débilitation. La lumière, en particulier les rayons chimiques imposent à ces bactéries des modifications aussi rapides que profondes; ces modifications touchent à la libre formation de leurs produits solubles, puis à la pullulation, à l'existence même. — La sécheresse agit d'une façon analogue; de même la chaleur, l'oxygène, puis, à des degrés moindres, l'électricité, l'ozone, la pression, etc.; l'influence de cette pression est à peine sensible, si elle ne s'exerce point par l'intermédiaire d'un gaz antiseptique, tel que l'acide carbonique, comme dans les expériences de d'Arsonval et Charrin, de Malfitano, etc. — Ces agents modifient aussi la cellule animale; la maladie infectieuse résultant de la manière dont se comportent vis-à-vis l'une de l'autre et cette cellule animale et la cellule microbienne, on voit à quel point les influences climatériques, météorologiques, qui pour une part correspondent à l'*ancien génie épidémique*, régentent les infections, plus d'une fois sans que nos organes s'en doutent. — Les courants de haute fréquence, par exemple, font varier la tension, l'urée, les vasomoteurs, parfois à l'insu de l'économie qui se trouve de la sorte plus ou moins perturbée; un être vivant, introduit dans un champ magnétique puissant, éprouve des changements circulatoires accentués. Or ces phénomènes, que la clairvoyance expérimentale de d'Arsonval a révélés, sont sous la dépendance de la foudre, du magnétisme terrestre; tout sujet placé sur le trajet de lignes de force marquées peut ressentir de pareilles interventions.

Quoi qu'il en soit, il demeure établi que ces agents atmosphériques le plus ordinairement affaiblissent les microbes; c'est donc à cet état qu'ils se présentent à l'organisme pour forcer les portes d'entrée : la nature a heureusement disposé, au niveau de ces portes d'entrée, une seconde ligne de défenses.

Les parasites qui s'introduisent par les fosses nasales subissent des changements attribuables aux qualités hautement bactéricides du mucus de ces cavités, qualités qui en 8 ou 12 heures font perdre à la bactéridie ses qualités pathogènes, d'après Wurtz et Lermoyez; en outre, en franchissant les fosses nasales, ils sont retenus en partie par les vibrisses, les rétrécissements de ces défilés

les attributs d'agglutination des sécrétions. — Plus loin, dans les bronches, ils retrouvent ces produits muqueux, ces épithéliums souvent pourvus de filaments; ils se heurtent soit à l'épaisseur des membranes de revêtement, soit aux phagocytes de la profondeur. Enfin, l'éternuement, la toux, les violents efforts expirateurs rejettent à l'extérieur une fraction de ces envahisseurs, tandis que, normalement, l'air qui rentre souillé par une foule de germes ressort optiquement pur.

L'épiderme constitue un rempart difficile à franchir; l'écoulement de la sueur entraîne les bactéries qui cherchent à se glisser dans ces glandes qu'elles parviennent parfois à traverser, si on s'en rapporte à Babès, à Juliani, à Severi, à Brunner, à Eiselsberg, etc.; l'enduit sébacé forme une sorte de couche isolante, de vernis protecteur peu perméable aux éléments tant figurés que solubles. D'autre part, les acides gras de ces sécrétions cutanées sont en somme de véritables antiseptiques.

La salive, en dépit de son mauvais renom, en dépit des nombreuses espèces qui hantent la cavité buccale, jouit de quelques qualités germicides : Sanarelli, tout au moins, professe cette opinion. C'est là un exemple de nature à faire comprendre que, pour mériter cette épithète de germicide, il n'est pas nécessaire d'être capable de détruire totalement les parasites, à la manière des sels de mercure; il suffit de pouvoir entraver, à un degré variable, leur fonctionnement, leur pullulation, etc. Or, si les infiniment petits qui peuplent cette cavité buccale sont abondants, le plus habituellement ils ne sécrètent pas, ils ne se multiplient pas librement, car, s'il en était autrement, nous serions constamment sous le coup de la maladie. — Hugenschmidt invoque aussi les attributs diapédétiques de ce liquide salivaire, attributs favorables à la phagocytose. D'autre part, son écoulement mécanique entraîne un certain nombre d'agents; la sécheresse des muqueuses facilite l'envahissement des parotides, tout aussi bien que le défaut d'écoulement biliaire ou urinaire expose aux cholécystites, aux néphrites ascendantes.

Au niveau des amygdales, partout où se trouvent des amas de tissu lymphoïde, la lutte par l'englobement cellulaire acquiert une activité spéciale; il faut une diminution sensible dans cette activité, dans l'action du mucus de la surface, pour permettre aux bactéries de pénétrer dans l'économie en passant par de tels organes; la défense détermine une réaction qui se traduit par ces tuméfactions angineuses si fréquentes au cours de l'infection.

Il convient également de compter avec le revêtement épithélial; l'histoire des épidémies des champs maudits, montrant le rôle des excoriations réalisées par les épis de blés, place en évidence l'importance de cet élément, qui devient plus résistant encore dans l'étendue de l'œsophage; dans ce conduit, d'ailleurs, les aliments solides ou liquides, vecteurs des virus, s'écoulent promptement.

En revanche, ces aliments séjournent dans l'estomac; mais il suffit de laisser les microbes du charbon, de la fièvre typhoïde, du choléra, etc., plongés dans le suc gastrique durant 10 ou 20 heures pour voir ces microbes perdre une part plus ou moins marquée de leur énergie. A dire vrai, l'acide chlorhydrique est rarement libre en abondance; toutefois il forme, surtout avec les corps amidés, des combinaisons des plus instables dont il se dégage aisément. Du reste, ce suc se conserve limpide; d'un autre côté, si on compare les processus pathologiques gastriques à ceux de l'intestin ou de la bouche, on constate que les déterminations infectieuses staphylococciques, streptococ-

ciques, syphilitiques, tuberculeuses, dysentériques, typhiques, etc., sont infiniment plus rares dans cette cavité qui souffre plutôt des toxiques que des agents figurés pathogènes; pourtant, dans la tuberculose par exemple, les lésions sont communes, des plus fréquentes; mais elles ne portent pas ordinairement la signature spécifique. Par contre, lorsque l'acidité fléchit, dans le cancer en particulier, on voit parfois l'infection partir de l'estomac.

La bile est moins antiseptique qu'on ne l'a supposé; en milieu acide elle sait, néanmoins, s'opposer à la poursuite des fermentations commencées. — Dans l'intestin, l'indol, le scatol, le phénol, les composés ammoniacaux, etc., se révèlent nuisibles aux infiniment petits; la concurrence vitale, l'absence d'oxygène pour les aérobies, la présence de certains gaz, de $H^2S$ pour la plupart, etc., exercent une action analogue. Il faut aussi tenir compte des diastases qui agissent plutôt, d'après Charrin et André Lefèvre, sur les toxines que sur les générateurs de ces toxines; toutefois, atténuer ces produits c'est protéger l'organisme, puisque les microbes interviennent à l'aide de ces sécrétions, puisque, d'autre part, ces sécrétions favorisent l'évolution bactérienne. A cet égard, il y a lieu d'invoquer le rôle de la muqueuse intestinale qui s'oppose, d'après Répin, Ransom, à la libre dialyse, qui, en outre, semble jouer un rôle véritablement actif, comparable à la fonction anti-toxique du foie; des preuves variées établissent ce mode d'action. En premier lieu, si on emprisonne une culture stérilisée dans une anse d'iléon après destruction de l'épithélium, le foie offre des altérations qu'on ne décèle pas si on s'est borné dans des anses comparables, soit à supprimer ces cellules, soit à placer cette culture. En second lieu, on réussit parfois à atténuer les accidents toxiques que provoque l'injection du contenu du canal digestif, en introduisant des principes de sécrétion empruntés à cette muqueuse. En troisième lieu, ces mêmes principes ralentissent l'évolution des infections dues au bacille du côlon.

On voit dans quelle mesure ces défenses sont accumulées dans le tube digestif. C'est qu'en réalité, c'est par cette porte que pénètrent usuellement les causes de maladie; quelques-unes cependant entrent par les voies respiratoires; quelques autres par le conduit génital; la peau, accidentellement, à la suite de blessures diverses, ouvre la porte à certains agents.

Dans l'intestin les germes, en dehors du balayage, de l'expulsion, sont soumis à une série d'atténuations. De même les poisons de différents ordres, poisons alimentaires, minéraux, poisons biliaires, pancréatiques, glandulaires, poisons putrides, poisons microbiens, etc., subissent des influences analogues; le mouvement du contenu les entraîne, les chasse, à la manière d'un purgatif; il en est qui, revenus au foie, sont arrêtés au passage; plusieurs deviennent inabsorbables en se précipitant, en se solidifiant; quelques-uns sont neutralisés par la bile, par les diastases; un antagonisme réciproque annule certains composés, etc.

Ces protections sont nécessaires au même titre que s'il s'agit des infiniment petits. — Si ces infiniment petits, malgré les défenses extérieures, malgré celles de la porte d'entrée, tendent à s'évader, à se glisser dans les vaisseaux, ils se heurtent aux phagocytes, si nombreux dans la zone des plaques de Peyer, comme les toxiques vont se heurter au foie.

Dans les voies génitales, suivant Chatenière, Wenge, Knapp, etc., l'acidité des sécrétions vaginales joue un rôle bactéricide. Le mucus du col utérin peut fermer plus ou moins la cavité, qui, d'après Krönig, est normalement privée de germes, comme le sont les trompes, l'ovaire; dans ces organes, l'absorption

est difficile, d'après Sanchez-Toledo, sauf dans le cas de la plaie placentaire. — Par contre, si des fermentations putrides s'effectuent dans cette cavité utérine, si des principes diastasiques se forment, parfois les germes s'exaltent, s'éduquent à un pareil contact.

Les bactéries agissent par leurs sécrétions; ces sécrétions sont, pour certains auteurs, fixées dans le protoplasma; le bacille de Koch tué engendre encore des tubercules. Or, je me suis demandé si ces sécrétions ne seraient pas pour ainsi dire soudées à ce protoplasma, sans être ce protoplasma lui-même; Buchner, en séparant de la levure l'élément actif, fournit un argument en faveur de cette conception. Poursuivant cette idée, émise dès 1890 dans une note que j'ai publiée avec le professeur Arnaud, j'ai comparé les bactéries à des granulations de fibrine, puisque, dans les deux cas, il s'agit de parcelles protéiques; je me suis efforcé de souder à ces parcelles une diastase, la papaïne, conformément à l'expérience de Wurtz; j'ai fait vivre des bacilles subtils en présence de cette papaïne, puis j'ai lavé en abondance ces microbes. J'ai vu, dans des mesures difficiles à fixer, ces bacilles retenir cette papaïne : ainsi pourrait s'expliquer une des modalités suivies pour s'élever à la virulence. On sait, en effet, aujourd'hui que les parasites sont redoutables grâce à des substances qui ressemblent à des diastases; de la sorte, ils deviendraient capables, au moins pour quelques générations, de posséder de tels éléments. A dire vrai, on saisit mal la transmission de cette propriété acquise aux descendants éloignés.

Malheureusement, si on opère la transformation de la fibrine sans addition de microbes, simplement en ajoutant de l'eau additionnée d'un peu de carbonate de soude, on obtient nettement la réaction des peptones. Dastre a vu des peptonisations se réaliser en présence des sels minéraux, mais il lui a paru que des doses considérables de ces sels étaient indispensables; or, grâce aux remarques de Desgrez, j'ai constaté que ces opérations se font avec de faibles proportions. Dans ces conditions il faut admettre ou bien que la fibrine renferme un ferment, notion que rien n'établit à l'heure présente, qui est même en désaccord avec la faiblesse de la réaction, de cette peptonisation, ou bien que ce processus se réalise sans élément fermentatif. Cette dernière hypothèse paraît la plus vraisemblable; ce pouvoir des hydratations explique peut-être pourquoi les diathésiques acides ont une soif vive; ils ont peu de ferments ou du moins la diminution de l'alcalinité affaiblit les actions de ces ferments[1]; il en est de même chez les sujets privés de leurs diastases digestives.

L'urine en s'écoulant expulse les infiniment petits, s'oppose aux infections ascendantes; son acidité, quoique minime, en fait un milieu médiocre pour les microbes; pour s'en convaincre il suffit d'observer la fertilité de ce liquide devenu alcalin. Les couches superposées de la muqueuse urinaire, surtout vésicale, la fermeture des uretères dans le bas-fond constituent d'autres protections contre des infections qui peuvent se répandre par voie d'élévation ou par voie descendante, autrement dit venir du rein, de la grande circulation.

Tout n'est pas perdu, quand les bactéries, après avoir franchi les obstacles de la première zone défensive, surmontent ceux qui se trouvent réunis au voisinage des portes d'entrée; elles atteignent alors les milieux clos; mais dans ces conditions leur débilité est telle qu'elles subissent aisément l'influence soit des phagocytes, soit des plasmas, des humeurs bactéricides ou antitoxiques.

[1] Ces remarques sont basées sur des observations qui appartiennent à M. Desgrez.

Pour se convaincre de la part à réserver à ces défenses étagées, on n'a qu'à réfléchir aux dangers que court l'économie, quand le virus entre par la voie sanguine. Combien est plus grave une infection, la syphilis, par exemple, qui échappe à la peau, aux ganglions, qui se glisse de suite dans la circulation !

Il est donc aisé de se rendre compte des atténuations imposées aux agents pathogènes des surfaces de revêtement; on comprend à quel point, pour provoquer la maladie, le plus habituellement ces agents ont besoin de voir fléchir les protections organiques.

Sans toucher aux microbes, supprimons une de ces défenses, modifions un des viscères, altérons un groupe de cellules, une sécrétion humorale; le mal va évoluer, puisqu'en général on se trouve en présence de bacilles qui ont conservé le pouvoir de pullulation; de plus son évolution, en raison du défaut d'exaltation de ces bacilles, se montre avant tout en rapport avec la nature de la barrière abaissée. — Un traumatisme, en déchirant une muqueuse, ouvre mécaniquement la porte, tandis qu'une intoxication, en adultérant les plasmas, réalise une prédisposition d'ordre chimique. A ces conditions distinctes correspondent, pour une unique bactérie, des modes de fonctionnement, autrement dit de sécrétion, qui n'ont que de rares analogies; il en résulte des tableaux symptomatiques qui ne se superposent pas, puisque les signes dépendent de ce fonctionnement, des attributs de ces sécrétions.

Prenons, par exemple, le cas où le bacille du côlon évolue dans un intestin qui vient de recevoir une quantité notable de viande de tout jeune veau. Cette viande forme une bouillie gélatineuse éminemment propice à la pullulation bactérienne; cette transformation est si marquée, si facile, que les règlements publics interdisent la vente de ces animaux, quand ils sont âgés de moins de trois mois. Dans d'autres circonstances, une déchirure de la couche interne de l'iléon va permettre aux ferments figurés de s'échapper; ce bacille du côlon va passer dans le sang, pour gagner un viscère, pour s'y fixer, pour fonctionner, sécréter. Or, dans ces deux cas, c'est le même agent qui intervient; pourtant son intervention aboutit à des accidents différents, parce qu'il n'évolue pas dans le même milieu.

Les causes propres à porter le trouble dans les protections organiques ou humorales, à modifier l'état statique ou dynamique des milieux, sont les unes héréditaires, les autres acquises. Les générateurs qui ont subi des tares n'engendrent pas toujours des rejetons eux-mêmes tarés, sans quoi la race humaine aurait depuis longtemps disparu; toutefois, suivant la nature, l'ancienneté, l'intensité du mal, les descendants peuvent ressentir les effets directs ou indirects de ces dystrophies. Le germe, dans la syphilis, franchit d'autant plus aisément le placenta que ce virus altère, perfore ce filtre; dans la tuberculose, dans les infections qui épargnent habituellement ce tissu, l'hérédité de la graine est plus exceptionnelle.

Ce placenta constitue en somme, s'il est normal, un obstacle assez malaisé à surmonter; néanmoins, comme tous les filtres, conformément aux recherches de Bourquelot et Galippe, il se laisse à la longue traverser. Avec Duclert nous avons mis en lumière l'influence des poisons qui facilitent ce passage : c'est en détériorant cet organe, c'est en rendant plus intense la pullulation des parasites, que ces poisons agissent.

Les infectés, moins rarement que des ascendants normaux, produisent des sujets dont la croissance, le poids, les éléments urinaires, etc., offrent des

particularités. Avec Gley, j'ai pu réaliser expérimentalement des faits de cet ordre : en imprégnant mâles et femelles par des toxines, on obtient la genèse de petits normaux, la stérilité des générateurs, puis, dans quelques tentatives, l'apparition de nains, d'anomalies, d'une réceptivité morbide plus ou moins prononcée.

Une des difficultés de ces recherches réside en particulier dans la facilité qui préside à la genèse de l'infécondité; cette infécondité, les naissances avant terme, la morti-natalité sont au nombre des circonstances qui obligent à multiplier beaucoup ces expériences avant d'obtenir des résultats. — Cette obligation, sauf exception, est encore plus stricte, lorsqu'on cherche à influencer la descendance simplement en agissant sur le père. C'est ainsi qu'au cours de nos travaux relatifs à la transmission de l'immunité, dans ces conditions, nous avons dû tenter environ soixante essais avant d'observer deux cas seulement; ce petit nombre de faits, la possibilité des coïncidences, des résistances naturelles, nous ont obligé à formuler des réserves; cependant, d'autres auteurs ont été plus heureux que nous, tandis que Vaillard dans huit essais a échoué.

Pourquoi ces nouveau-nés qui n'ont pris que du lait sont-ils prédisposés à des manifestations pathologiques variées? Peut-être parce que leurs plasmas renferment des poisons assez actifs, comme le prouve de temps à autre l'examen comparatif de la toxicité de leurs urines? Si ces urines, en effet, contiennent de telles substances, c'est que ces substances existent dans l'intimité des tissus; or, on sait qu'il suffit de faire pénétrer dans l'économie une faible dose de poison pour permettre à un microbe jusque-là inoffensif d'évoluer; dans un laboratoire quand une bactérie est impuissante à tuer un animal, on parvient à la rendre pathogène en empoisonnant légèrement cet animal. Le phénomène est encore plus accentué, lorsque ce poison est d'origine bactérienne; la débilité qui en résulte se dévoile parfois à longue échéance, conformément à ce que Courmont a indiqué; d'autre part, au travers du placenta d'une femme infectée les toxines passent sans coup férir.

Cette explication ne s'applique qu'à la mère; il ne faudrait pas en déduire que le père est sans influence; cette influence peut, en effet, s'exercer par d'autres voies. D'ailleurs, à toutes les époques on a admis l'intervention des deux éléments, mâle et femelle; la clinique proclame à chaque instant cette vérité, en nous montrant des descendants dont le type nutritif, dont l'habitus extérieur jusque dans ses moindres détails, dont les anomalies elles-mêmes rappellent les manières d'être du générateur; des travaux théoriques, ceux de Zoja, de Rückhert, aussi bien que les récentes observations de Weiss, sont en accord avec ces constatations. Est-il besoin de faire remarquer que des dissemblances dans l'action exercée sur le terrain des rejetons conduisent à des modifications qui sont loin d'être univoques, qui par conséquent ne laisseront pas l'infection se développer de façons identiques?

Il est, d'ailleurs, facile de prouver que les matières toxiques rencontrées chez ces rejetons engendrent au sein de l'organisme des changements disparates. On observe quelquefois des inflammations chroniques, des dégénérescences viscérales; j'ai constaté, en dehors de la syphilis, des détériorations hépatiques à l'âge de trois ou quatre mois, à un moment où seul le lait, qu'on ne saurait incriminer, avait pénétré dans les tissus. Dans d'autres cas, cette modalité héréditaire, qui répond à celle de la flacherie, aboutit à des adultérations humorales : il y a déficit du côté des chlorures, des phosphates, des matières minérales, matières

qui agissent soit sur l'évolution des parasites, soit sur la résistance de l'organisme. — Les cellules du rejeton sont des émanations des cellules génératrices, elles vivent comme elles, partant comme les générateurs, laissant s'accumuler dans les humeurs ce que ces générateurs n'utilisaient pas.

En tout cas l'expérience établit que si on soumet des animaux à des injections longtemps poursuivies de toxines spéciales, toxines pyocyaniques, diphtériques, tuberculeuses, etc., on peut, dans des cas assez rares à la vérité, le plus souvent après de nombreux essais, voir ces animaux donner le jour à des rejetons mal formés, rachitiques, à des rejetons qui ne croissent pas, qui offrent une résistance amoindrie; avec Gley j'ai mis ces données en lumière : on les a bien vite confirmées. Dans ces conditions, je le répète, on modifie la vie des éléments anatomiques des ascendants, de tous ces éléments générateurs, sans excepter ceux de la reproduction; or, ce sont ces éléments qui à un moment donné représentent l'économie entière; ils portent en eux les spécificités des organites qui vont se développer; ces organites qui par la suite apparaissent ne sont que des divisions, partant des sortes d'expansions de ces éléments. Comment concevoir ces divisions, ces expansions comme parfaitement normales, puisque ces éléments producteurs ne l'étaient pas? Comment comprendre qu'une sève détériorée en s'étendant puisse devenir saine? Comment admettre qu'un protoplasma souillé pousse des prolongements qui ne le sont pas? Comment supposer qu'un noyau impur émette des divisions sans tache?

Avec Guillemonat, mettant en œuvre les procédés, les appareils, les méthodes du professeur Bouchard, je mesure le carbone, l'azote, le chlore, le phosphore des urines, des fèces, puis l'oxygène, l'acide carbonique, l'eau de la respiration, de la peau; je tiens compte des aliments, c'est-à-dire du lait, de sa qualité, de sa quantité, de la surface, du poids des nouveau-nés, soit de ceux qui sont issus de parents sains, soit de ceux qui proviennent de générateurs malades. Ces recherches, aidées des constatations anatomiques, des procédés physiologiques, doivent établir les différences qui séparent ces divers nouveau-nés, autrement dit les divers terrains.

Au milieu de ces défectuosités de transmission, il en est qui sont caractéristiques, qui révèlent leurs origines, qui portent des empreintes spécifiques : la tare syphilitique fournit, à cet égard, l'exemple le plus achevé. Quelques-unes sont plus banales; parmi elles les malformations osseuses, le nanisme, les angusties vasculaires, les perforations, les cavités du névraxe tiennent une large place : elles sont l'œuvre le plus ordinairement du mal vénérien, de la tuberculose, de quelques infections aiguës, de l'alcoolisme, etc.

Ces défauts de taille ne constituent pas de simples anomalies, de pures curiosités anatomiques. Avec juste raison le professeur Bouchard insiste sur l'étendue de cette surface du corps; c'est par elle que s'effectuent, pour une bonne part, environ les trois cinquièmes, le rayonnement, les pertes en calorique; mais perdre ce calorique, c'est solliciter les tissus à le renouveler, c'est influencer directement la nutrition. Or, si, pour un kilogramme de matière vivante, cette surface correspond à 5 décimètres carrés, l'entraînement sera moindre naturellement que dans le cas où cette étendue atteint 6 de ces décimètres; chez un avorton j'ai vu ces 1000 grammes de matière desservis par 8 de ces décimètres, autrement dit la consommation était sollicitée par des déperditions presque deux fois plus considérables qu'à l'état normal, attendu que chez le nouveau-né le nombre habituel est 5; la nature, dans ces circonstances, travaille

contre l'organisme, car ces avortons, comme les cachectiques, ont besoin de peu détruire, d'économiser.

Il convient, en outre, de compter avec la structure de l'enveloppe : le pouvoir émissif est fonction et de l'étendue et de la qualité de la surface. Quand, en effet, la peau repose sur des muscles, elle émet plus de chaleur que si elle est doublée par une épaisse couche de graisse; de même, le noir de fumée étalé ou supprimé modifie les déperditions d'une zone déterminée. — Je poursuis, avec Guillemonat, des expériences sur le pouvoir rayonnant des divers tissus, pouvoir étudié par Bordier; ces essais montrent que la conductibilité de cette graisse n'est à peu près que les deux tiers de celle de ce tissu musculaire.

Ces influences héréditaires, aussi bien qu'une mauvaise hygiène, que des maladies, peuvent modifier le milieu humoral, ou les modalités physiques de l'organisme; or ce milieu offre une série d'états distincts les uns des autres.

Sans admettre pleinement les suggestives propositions de Gaube, il y a lieu de remarquer les variantes salines caractéristiques de quelques anomalies cellulaires ou de différentes affections; il y a lieu également de rappeler l'utilité des matériaux basiques pour les corps protéiques, pour les ferments, les affinités fonctionnelles de la chaux et de la pectase, de la potasse et de l'amylase, de la soude et du suc pancréatique. Du reste, d'une part, les beaux travaux de Bertrand portent nettement à soutenir la prédominance de ces substances minérales; d'autre part, nul n'ignore le rôle sans cesse croissant des ferments oxydants; or l'activité de ces ferments, formés de parcelles albuminoïdes, de manganèse ou d'un autre élément, est proprotionnelle à la base.

Fodor conseille de combattre l'infection par des injections de bicarbonate de soude; Buchner estime que ce sont les sels de cette nature qui font la force des tissus; de fait, au cours des fièvres, on voit fléchir l'alcalinité. J'ai du reste établi avec Meyer que tous les sérums — sans excepter l'eau salée qui, dépourvue de principe albuminoïde, porte injustement cette désignation — jouissent de propriétés communes attribuées à leur minéralisation; on retrouve ces propriétés utiles à l'économie aussi bien dans les sérums physiologiques que dans ceux qu'on a par artifice rendus bactéricides ou antitoxiques; si on supprime ces éléments minéraux, on n'obtient plus cette toxicité, ce relèvement des réactions nerveuses étudiées par Chéron, par de Fleury. D'autre part, avec Cassin, à l'aide de dialyseurs formés en partie de membranes animales, j'ai pu commencer une série d'expériences relatives à l'intervention de ces produits dans la fixation, le déplacement, la répartition des toxines, dans les phénomènes de l'osmose, des tensions capillaires, etc.

Je poursuis depuis quelque temps une série de travaux qui me poussent à rechercher des éléments protecteurs contre les toxines non plus dans des produits extraordinaires, rares, mais au milieu des tissus ou des principes les plus normaux. A cet égard, la bile m'a fourni des résultats, comme elle en a fourni contre les venins à Fraser, à Phisalix; de même j'ai atténué le mal avec les principes, les ferments extraits du pancréas, du foie, de la rate, de la glande thyroïde, des chiens, des lapins, des cobayes normaux; de même aussi, peut-être même avec plus de netteté, j'ai réussi avec des solutions de phosphates, de sulfates sodiques. Ces solutions introduites en même temps que les poisons bactériens m'ont conduit à enregistrer des survies plus ou moins prolongées, atteignant le triple, le quadruple de celle des témoins; j'ai surtout, à dire vrai, noté ces survies en faisant pénétrer ces poisons après leur mise en

contact avec ces composés salins, circonstance propre à mettre en jeu les neutralisations, les précipitations, les fixations, etc., de toxines. Je n'ai rien obtenu de définitif, mais j'ai observé des phénomènes suffisants pour qu'il soit permis de dire qu'un avenir prochain révélera l'importance du rôle de ces principes, de ces sels, de ces bases, rôle à peine soupçonné aujourd'hui, dans la défense de l'organisme.

La diminution des substances salines, des disproportions en carbone, en azote, en soufre, en phosphore, en fer, en chaux, en soude, en potasse, en matériaux hydrocarbonés ou protéiques, des anomalies dans la teneur en albumines fixes ou circulantes, des modifications portant sur les états statiques des appareils, sur leur fonctionnement dynamique, sur la pression, la vitesse du sang, etc., toutes ces conditions, d'autres avec elles, abaissent la résistance. — Dans l'oxalémie, l'uricémie, dans la goutte, l'ostéomalacie, etc., ces principes acides augmentés agissent à la manière de l'acide lactique qui, dans les expériences d'Arloing, favorise le développement de l'agent du charbon symptomatique jusque-là latent dans un muscle; or, les travaux de Nocard et Roux prouvent qu'on arrive à ce résultat simplement par la détérioration mécanique de la fibre musculaire : on se trouve là en présence d'une modification du terrain.

D'autres motifs militent dans le même sens. D'une part, l'introduction de cet acide dans une culture atténue l'activité des germes; d'autre part, on aboutit aux mêmes effets en injectant ce corps dans un point de l'économie éloigné de la zone d'inoculation. D'ailleurs, toute cause capable de faire fléchir l'alcalinité des plasmas est propre à diminuer la résistance aux virus; l'infection elle-même va de l'avant, progresse, en atténuant cette alcalinité, ainsi que le prouvent les travaux de Liemcke, de Schiff, de Strauss, etc., qui tous montrent que la fièvre agit dans ce sens.

Néanmoins, si on analyse les différentes dyscrasies acides, on s'aperçoit bien vite que les changements de terrain, que les variations morbides sont loin d'être identiques, bien que dans chaque cas on rencontre cette diminution de l'alcalinité.

Le goutteux, suivant les enseignements de la clinique, n'est pas spécialement prédisposé aux processus infectieux. Peut-être ce résultat tient-il à ce que si l'acide urique, l'acide lactique détériorent l'économie, ces corps parallèlement altèrent les cellules microbiennes; la première de ces modifications se trouve compensée par la seconde : elles s'annulent.

Chez l'adolescent qui grandit brusquement, les humeurs assez souvent manquent de bases. Or, à cette période, on voit se développer les fièvres éruptives, la dothiénentérie, la diphtérie, les oreillons, etc.; c'est que cet adolescent, obligé de fournir à son système osseux une dose notable de phosphore, prend ce phosphore où il le trouve, dans les aliments d'abord, dans son système nerveux en second lieu; il puise, dans ce névraxe, des lécithines, surtout des nucléines, plus aisées à décomposer, à utiliser. Les céphalées, les palpitations, la neurasthénie, parfois les crises nerveuses, etc., de cette période de croissance mettent en lumière les atteintes portées à cet appareil; ainsi désorganisé il réagit défectueusement. Or, depuis les expériences de Charrin et Rüffer, confirmées de tous côtés, l'importance de ces réactions nerveuses n'est mise en doute par personne, lorsqu'il s'agit de la défense de l'organisme. Dans ces conditions, l'acidité peut impressionner à la fois et le microbe et le terrain, neutralisant ces deux effets; mais il y a en plus cette détérioration nerveuse qui crée l'opportunité

morbide en dégradant l'organisme par un second procédé, tandis que les germes ne subissent qu'une seule influence.

Chez les diabétiques, l'abondance des acides est telle que des accidents, parfois les plus graves, le coma, semblent dus à leur mise en jeu, au composé oxybutyrique β. Dans ces circonstances, les parasites, à dire vrai, n'échappent pas aux effets dépresseurs de ces éléments; toutefois, ces effets sont plus que compensés. En premier lieu, le sucre fournit aux infiniment petits un réconfortant qui hâte leur pullulation, qui facilite leur éducation, l'épanouissement de toutes leurs fonctions, de leur rôle de pyogène en particulier, d'après Nicolas, Bujwid, etc.; en deuxième lieu, l'interrogation des réflexes établit un sensible défaut de réaction; en troisième lieu, la déshydratation, conséquence de l'hyperglycémie, draine les tissus, détermine la dégénérescence granuleuse des cellules, d'après Weinland, par suite leur manque de résistance; en quatrième lieu, le foie est fréquemment touché, sinon anatomiquement, du moins fonctionnellement; en cinquième lieu, le rein est souvent malade, frappé de néphrite diffuse, de dégénérescence graisseuse, ou d'infiltration glycogénique; ce glycogène, viatique du parenchyme hépatique, est nuisible aux cellules des tubuli, à la partie vraiment glandulaire de l'organe, dont le glomérule représente le filtre; en sixième lieu, la pression est habituellement anomale, abaissée ou plus ordinairement élevée; or, il suffit de modifier la vitesse, la tension du sang pour perturber le jeu des glandes; à cet égard, nous le disons avec insistance, on est trop anatomiste, on exige trop instamment des altérations matérielles. Le diabétique, insuffisamment débarrassé des déchets de la nutrition, se trouve donc placé dans la situation de cet animal auquel on injecte une minime fraction de poison pour faire évoluer une bactérie qui, par elle-même, ne possède pas assez d'activité.

Il est par suite aisé de montrer que les différentes dyscrasies acides sont fort distinctes les unes des autres, au point de vue des réceptivités qu'elles engendrent, par suite au point de vue des variations morbides qui en sont les conséquences. Il existe des analogies et des différences entre toutes ces prédispositions, qui relèvent en grande partie de processus chimiques. Dès lors, le microbe rencontre des milieux d'inégale fertilité; dès lors, les sécrétions morbifiques, partant les manifestations pathologiques, doivent être dissemblables.

Il n'en est pas autrement, le plus souvent, quand au lieu de dériver de l'ensemble des cellules, comme dans le cas de diathèse, les causes génératrices de ces réceptivités proviennent d'un groupe particulier de ces cellules, d'un viscère déterminé.

Polacci, Pernice, Fischer, etc., ont aggravé des infections en liant ou simplement en rétrécissant des uretères. J'ai récemment observé, avec Riche, dans mon service de médecine, à la Maternité, une épidémie de rougeole assez bénigne; une seule personne, parmi les adultes, a contracté cette maladie, bien qu'elle l'ait eue dans son enfance : c'est une brightique reconnue. Non seulement elle a subi cette contagion, mais chez elle la maladie a été singulièrement grave, et grave surtout par un œdème pulmonaire intense attribuable aux influences réunies de ce processus infectieux, qui touche volontiers aux voies respiratoires, et de la néphrite, qui si fréquemment provoque des désordres pulmonaires.

Les principes biliaires détériorent le sang soit les parties solubles, soit les éléments figurés, d'après Pick, Agostini; ces principes sidèrent les neurones,

à en croire Birkel; ils abaissent la pression, paralysent la fibre musculaire. D'autre part, si la cellule hépatique est insuffisante, l'organisme ne reçoit plus d'une façon régulière sa ration en sucre, en graisse, aliments éminemment plastiques, respiratoires, capables de maintenir sa résistance. De même, le foie qui n'emmagasine plus normalement le glycogène, dans le cas d'insuffisance, ne recèle plus le fer, ou tout au moins est exposé à ne plus s'acquitter convenablement de sa fonction martiale; partant, les réparations hématiques, globulaires, se feront plus péniblement; les attributs relatifs à la coagulation ou à son empêchement laisseront à désirer; les principes protéiques, certains ferments, en particulier certaines oxydases, qui réclament pour agir le concours des matières minérales, seront en souffrance au point de vue de leurs métamorphoses, de leurs activités fonctionnelles. — Les lésions de ce parenchyme font fléchir la dose d'urée émise en 24 heures; des composés ammoniacaux, des acides remplacent ce produit; cette substitution n'est pas de nature à diminuer la toxicité humorale, car, si on injecte des sels d'ammoniaque, on constate que la mort survient dès qu'on a introduit dans le sang, par kilogramme, 0,28 à 0,46 centigrammes de carbonate ou de lactate, tandis que, pour l'urée, il faut arriver à 4, à 5, à 6 grammes. D'un autre côté, si on fait pénétrer comparativement ces sels et dans la veine porte et dans les capillaires périphériques, on voit que, pour produire des effets identiques, la voie portale exige des proportions doubles. — Ces produits dérivent en grande partie de l'intestin, sous l'influence des fermentations figurées; on le prouve clairement en mettant en communication les deux veines porte et cave, à l'exemple de Nencki, Massen, Eck, Pavlow, Hahn. Dans ces circonstances l'urée des urines fléchit; la toxicité de ces urines croît rapidement; dans le sang, spécialement dans le cas d'une alimentation carnée, on enregistre l'apparition du carbamate ammoniacal, apparition bientôt suivie de convulsions. Du reste, lorsque Schrœder pousse dans les artérioles des membres ou dans celles de divers organes du sang chargé d'ammoniaque, il ne voit augmenter cette urée que dans le cas où il s'adresse aux capillaires de la glande biliaire; Ch. Richet a, d'ailleurs, établi directement que cette glande fabrique ce produit même à l'abri de l'air, par des procédés qui, suivant Gautier, sont de l'ordre des processus anaérobies; Cyon, dosant ce principe, a trouvé des proportions plus considérables dans les veines sus-hépatiques que dans le contenu portal, 0,14 au lieu de 0,9 0/0. Il est donc manifeste que le foie engendre une substance définie, peu toxique, aux dépens de matériaux très nuisibles à nos tissus; dans ce but il utilise non seulement l'ammoniaque, mais encore la leucine, l'asparagine, la sarcine, l'alanine, à s'en rapporter à Schultzen, à Knierin, à Salkowsky. — La mise en jeu de cette fonction diminue le coefficient toxique de l'organisme; or, moins il y a de poisons dans les plasmas, plus les tissus se révèlent capables de lutter. Le foie, à cet égard, assure donc à l'économie une protection manifeste, d'autant plus que cette fonction antitoxique, qui vise les sels ammoniacaux à acides organiques, s'étend à nombre d'alcaloïdes, à la nicotine, à l'atropine, à la strychnine, à l'hyoscyamine, à la morphine, à la vératrine, à la cicutine, à la quinine, au curare, etc., à toute une série d'éléments variés, aux matières pourries, à l'alcool, à la bile, à l'urine, etc. — Une remarque s'impose : l'urine détermine la diurèse; le contenu intestinal sollicite les sécrétions, les mouvements du tube digestif; la bile provoque l'activité hépatique.

Je dois, à la vérité, reconnaître que ces résultats si décisifs, qui montrent

que l'injection intra-portale exige des quantités doubles ou triples, sont passibles d'objections déjà mises en évidence. En premier lieu, en supposant la vitesse apparente égale entre les deux injections, celle de la veine abdominale et celle de la veine périphérique, la première devient fatalement plus lente, parce qu'elle aboutit, tout d'abord, à un lac immense, à un système porte, système à vitesse amoindrie par définition. En second lieu, dans ce lac immense, une dilution primitive s'opère, puis une deuxième, lorsque le poison pénètre dans la circulation générale; c'est après ces deux dilutions que ce poison va agir sur les centres importants, sur le bulbe; le liquide déposé dans les veines ne subit, au contraire, que cette deuxième dilution, avant d'intéresser les centres supérieurs. Il y a donc des différences dans la vitesse de pénétration, dans le titre de la solution : ne sont-ce pas là les deux conditions les plus aptes à influencer la toxicité d'un poison? L'étendue des écarts entre les chiffres de ces deux injections portale et périphérique, les résultats des expériences réalisées, à l'exemple de Schiff, en broyant des parenchymes divers avec d'égales proportions d'une même solution toxique, résultats en faveur de l'action antitoxique de la glande abdominale, etc., toutes ces données, avec elles les troubles d'empoisonnement, conséquences d'une ligature porte, conduisent à admettre cette fonction de défense contre les corps nuisibles; mais cette fonction ne s'exerce pas toujours dans des limites aussi étendues, ni aussi promptement qu'on l'a soutenu — Vis-à-vis de la plupart des sécrétions bactériennes, cette influence est des plus médiocres; elle n'apparaît que si on n'utilise que la partie de ces sécrétions que l'alcool dissout, car, dans une même culture, il existe des poisons distincts : un être vivant ne fabrique jamais un unique produit. L'intestin, de son côté, semble modifier les principes que cet alcool précipite, principes fréquemment les plus importants; l'économie possède donc deux barrières placées l'une derrière l'autre pour arrêter les corps nuisibles.

Le foie recueille les pigments épars dans la circulation; pour le prouver on n'a qu'à injecter, à l'exemple de Wertheimer, des matières colorantes qui n'existent pas dans une économie déterminée : on les retrouve dans la bile, révélées par l'examen spectroscopique. Au cours des cachexies pigmentaires du saturnisme, de la malaria, des maladies du sang, de la chlorose, au cours des processus favorables à l'hématolyse, on découvre dans les cellules une foule de granulations colorées, rubigine, pigment ocre; or, ces granulations sont toxiques : le foie par ce procédé contribue également à protéger l'économie, à atténuer une série de poisons. En maintenant normale la crase sanguine au point de vue des éléments figurés ou solubles, au point de vue des hématies ou de la fibrine, cet organe concourt à asseoir la résistance; malade, il laisse survenir des hémorragies dues aux oscillations physiques du courant sanguin, aux modifications de la contractilité musculaire, aux détériorations humorales, etc. Sa fonction martiale n'est pas étrangère à son rôle hématopoiétique pas plus qu'à ses attributs relatifs à la coagulation, à la thermogénèse, etc.

Ce parenchyme tient donc sous sa dépendance toute une série de détails, de conditions; il est capable de faire fléchir les résistances de mille manières : partant la maladie revêtira des aspects distincts en rapport avec ces variations elles-mêmes distinctes.

Cette cellule hépatique offre des apparences capables de changer avec l'alimentation, le jeûne, les régimes, les saisons, la grossesse, la lactation, plus encore avec les maladies, les fièvres; de telles influences, aussi bien que l'hyper-

thermie, que l'inanition, etc., font disparaître le glycogène, réduisent par là ce parenchyme à la misère, à l'incapacité fonctionnelle. Récemment Loukianow a mesuré les diamètres des noyaux de ces cellules chez des animaux soumis les uns à la diète, les autres au sucre, aux graisses, aux peptones; il a vu, suivant la nature de l'alimentation, ces diamètres s'allonger ou se raccourcir. Il existe donc des changements anatomiques permettant de comprendre plus aisément ces changements fonctionnels qui entraînent des variations de terrain, par suite des variations morbides.

On ajoute encore à la mobilité des prédispositions, à la possibilité de les expliquer, quand on envisage les synergies organiques, les rapports du foie et des autres viscères. — Lindmann soutient que le corps thyroïde entre en activité chez les ictériques; Gouget a exposé avec soin les lésions rénales, les anomalies urinaires, qui dérivent des états pathologiques de cette glande, néphrites, imprégnation pigmentaire, peptonurie, ammoniurie, etc.; Potain, Teissier, Fr. Franck, Arloing, Morel ont mis en lumière les dilatations du cœur droit engendrées par voie réflexe; les composés biliaires exercent une action sur la vitesse, sur la pression, sur les fibres des parois vasculaires, sur le contenu; Birkel vient d'étudier à nouveau les modifications du névraxe dépendant de ces composés biliaires, modifications se traduisant par des convulsions, du délire, du coma, par la folie hépatique. Les rapports inconstants, il est vrai, de la circulation superficielle et du réseau profond, les éruptions, le prurit observés au cours de la jaunisse, les relations de la taurine et des éléments sulfurés de l'épiderme, vestige des fonctions qui imposent à cette cellule hépatique le devoir de fournir des calcaires à l'enveloppe de certains mollusques, toutes ces données rattachent le fonctionnement de la peau à celui du foie. — La rate s'hypertrophie en même temps que ce parenchyme, soit parce que les mêmes causes, telles que la malaria, la syphilis, la bacillose, les infections, les dégénérescences, amyloïde ou autres, frappent ces deux viscères, soit parce que des troubles mécaniques, circulatoires refoulent le sang, soit parce que des influences toxiques, des relations fonctionnelles, etc., relient ces deux organes. — La communauté vasculaire et nerveuse de l'intestin et de cet organe de la glycogénie explique, en partie, leurs influences réciproques.

Quant au pancréas, assurément il crée des prédispositions en refusant à l'iléon des sucs digestifs, en restreignant l'assimilation, en abaissant le taux nutritif; par ses ferments amylolytique, trypsique, il transforme l'amidon, la dextrine en maltose dont l'invertine fera du glucose, il peptonise les albumines, fait naître de la leucine, de la tyrosine, puis du scatol, de l'indol, etc.; cet organe dédouble aussi les graisses, les émulsionne en partie grâce à ce dédoublement. En somme, cette glande, à elle seule, fait ce que font les sécrétions buccales, gastriques, etc.; on conçoit, dès lors, comment les chiens privés d'estomac ont pu vivre, donnée intéressante en présence des essais de la chirurgie; on conçoit aussi et la stéarrhée et l'amaigrissement foudroyant dans le cas où ce viscère disparaît tout au moins fonctionnellement. La résistance de l'économie dépend donc, pour une bonne part, du pancréas; l'affaiblissement qu'engendre l'inanition fait comprendre son importance. — Nul n'ignore les conséquences de l'hyperglycémie si propre à la pullulation des germes, à la déchéance des tissus, à leur déshydratation, si bien faite pour créer des obstacles à l'osmose, etc. Or, depuis les travaux de Lancereaux, et surtout de Minkowski, on sait que ce pancréas dégénéré ou supprimé cause le diabète

sucré, un diabète maigre, spécial, rapide ; il agit sur le foie en modérant, par les centres nerveux, par sa sécrétion interne, la glycoso-formation; s'il fait défaut, il n'y a plus de frein; le sucre est livré en excès. — On sait depuis longtemps que les cellules s'influencent par le névraxe; à ce procédé s'ajoute dorénavant celui de ces sécrétions internes; dans ce cas, Lépine estime que le pancréas fabrique un ferment glycolitique, dont l'absence entraîne l'hyperglycémie.

Tout élément propre à modifier la composition du sang peut faire augmenter ou fléchir la résistance; ce liquide par ses leucocytes phagocytaires, par son sérum germicide, par son alcalinité, par son fer, par son oxygène, etc., contribue à assurer la défense ; or, la rate paraît agir sur sa composition. Les travaux de Laudenbach sont de nature à faire admettre que les vieux globules se détruisent dans cette pulpe splénique, d'ailleurs riche en principes martiaux; à ce niveau de jeunes globules se forment, l'hémoglobine prend naissance.

Les ganglions sont doués d'attributs encore mal définis vis-à-vis de cette crase sanguine ou lymphatique, vis-à-vis de cette lymphe que les travaux d'Heidenhain nous ont appris à considérer comme bien plus importante qu'on ne le supposait, qui en tout cas augmente sous l'influence des toxines. On conçoit sans peine qu'en multipliant des cellules mobiles on multiplie les armes dont dispose l'économie; Perez, Bezançon, Labbé ont, d'ailleurs, montré l'importance des réactions de défense de ces organes.

Le cœur, les poumons président à la disparition de $CO^2$, à l'entrée de l'oxygène; qui ne comprend le rôle de ce gaz capable de détruire, tout au moins d'atténuer une foule d'anaérobies?

La dégénérescence du corps thyroïde conduit à la diminution des échanges, à l'abaissement de l'urée, à l'hypothermie, à l'hypotrophie, à l'affaiblissement des réactions nerveuses, au myxœdème; dans ces conditions les affections chroniques, la tuberculose, par exemple, s'installent plus aisément. Si, au contraire, ce corps thyroïde est trop actif, congestionné, alors ces échanges deviennent excessifs, la désassimilation est sans mesure; l'amaigrissement est rapide; la déchéance est prompte.

Les capsules surrénales rendent plus légères quelques auto-intoxications capables de faire tomber la résistance au mal; de plus, en maintenant la pression à un niveau relativement élevé, ces capsules s'opposent aux œdèmes, à ces troubles circulatoires qui engendrent des prédispositions locales. De récents travaux d'Hallion et Enriquez mettent en lumière la portée de ces abaissements de pression, par exemple, sous l'influence de la toxine diphtérique qui paralyse, en outre, plus ou moins les vaso-constricteurs, le cœur, la respiration.

Les atteintes portées au névraxe créent des abaissements de résistance démontrés par une foule d'expérimentateurs, à la suite des travaux de Charrin et Ruffer; toutefois, les mécanismes de ces métamorphoses ne se ressemblent pas. Tantôt, en fermant les capillaires, ce névraxe s'oppose à la libre sortie des leucocytes phagocytaires ou des sérosités nuisibles aux infiniment petits; tantôt en amenant la chute des épithéliums, il ouvre la porte aux parasites; tantôt, encore, en réglant les oscillations de la glycose, de l'albumine, il rend les plasmas plus ou moins fertiles. Une irritation du sciatique, comme l'a vu Sondburg, amoindrit les propriétés germicides; il en est ainsi, d'après Stcherbak, d'une simple usure psychique, *a fortiori* d'une crise, phénomènes provoquant des excès de déchets phosphatiques. — On ne sait au juste en quoi consistent les processus d'inhibition ou de dynamogénie, mais ce que l'on sait, c'est qu'ils

existent. Quand, par exemple, en faradisant le sciatique, le professeur Bouchard ralentit ou accélère, suivant l'intensité électrique, la consommation du sucre dans les membres, il rend les tissus plus ou moins riches en glycose; par conséquent, il augmente ou abaisse leur résistance. Les chocs, les impressions dynamogènes soit en atténuant, en arrêtant ou inversement en excitant les échanges, font naître une foule de variations de terrain, par suite de variations morbides.

De larges brûlures, un accident entraînant un fonctionnement défectueux de la peau, d'après Frisco, déterminent l'augmentation des toxiques internes, la formation, à en croire Tirelli, de leucomaïnes qui, comme tout poison, préparent l'évolution des germes. — Il est certain que l'état du tube digestif tient un rang important dans la genèse de ces processus d'auto-intoxication, causes de débilitation; il se forme dans son intérieur des corps générateurs d'une série de désordres, sans parler de ceux qui dérivent de l'extérieur; toutefois, on conçoit que la qualité, que la quantité de ces corps subissent des influences diverses, avant tout celle des aliments unie à celle des sécrétions de la muqueuse. Si les glandes de cette muqueuse sont altérées, là, comme au niveau de toutes les muqueuses, les propriétés anti-microbiennes des sécrétions fléchissent; des parasites même élevés, des tænias, se multiplient plus librement; les toxines ne sont plus soumises aux effets de la pepsine, de la trypsine; les barrières anatomiques ne ralentissent plus leur absorption. J'ai prouvé à quel point les poisons bactériens déposés dans l'intestin normal se montrent peu actifs; j'ai établi avec Cassin la nature active de l'intervention de la muqueuse; si cette muqueuse fait défaut, les toxines altèrent le foie d'une façon toute spéciale; avec André Lefèvre, j'ai mis en lumière l'influence atténuante de la pepsine sur la diastase diphtérique; d'autre part, après avoir prouvé la réalité d'une absorption, à la vérité très lente, j'ai commencé à déceler dans les sécrétions de cette muqueuse des principes aptes à modérer les infections ou les intoxications qui dépendent du contenu de l'iléon. — Ransom, de son côté, a fixé les phases évolutives du poison tétanique introduit par cette voie.

A d'autres égards, on sait combien sont minimes les doses de substances putrides qui, recueillies dans ces cavités, se révèlent propres à déterminer une prédisposition morbide. Lorsque cette prédisposition relève du fait de lésions gastriques, intestinales, sa pathogénie est celle d'un processus autotoxique; même en supposant ce processus unique, elle n'en offre pas moins, en raison de la gamme des intensités, de nombreuses dissemblances, sans parler de l'influence réservée aux peptones qui actionnent soit les vaso-moteurs, soit le volume de la lymphe, etc., etc. Il faut aussi compter avec le rôle de l'alimentation, avec la mise en jeu incessante de cet appareil digestif, etc.; toutes ces données font que c'est de lui que partent, dans la pratique, une foule de causes génératrices de réceptivité morbide, réceptivité qui varie du matin au soir, puisque du matin au soir les qualités de la salive, de la bile, des sucs gastriques, intestinaux, etc., offrent également des oscillations. A jeun, la résistance est moindre; or, à jeun, les sécrétions digestives n'expulsent pas les parasites introduits dans les conduits excréteurs; ces sécrétions font défaut; leur influence modificatrice des toxines, les forces dérivées d'une assimilation active, de nombreuses conditions, par leur absence, rendent plus marquées les prédispositions de l'organisme.

En dehors des milieux extérieurs, les parasites proviennent de la peau, des voies respiratoires ou génitales ; mais ces origines sont relativement rares. L'épaisseur de l'épiderme, l'acidité de la sueur, le vernis isolant formé par les éléments gras, les propriétés bactéricides du mucus, les cils vibratiles de quelques épithéliums, la solidité des revêtements de surface, les qualités agglutinantes des liquides étalés sur ces revêtements, l'entraînement mécanique des sécrétions, etc., tous ces éléments invoqués à plusieurs reprises font que, dans la pratique, les infiniment petits n'ont pas ordinairement une telle origine : ils proviennent plutôt du tube digestif.

La disparition de quelques ganglions, d'une partie de la moelle osseuse, les altérations des séreuses, etc., agissent en supprimant des éléments phagocytaires, en diminuant la formation de liquides défavorables à l'évolution des parasites ; toutefois, les suppléances, dans nombre de ces conditions, atténuent la portée de ces variations. — Les membranes séreuses, adhérentes, sclérosées, imposent aux organes enveloppés un surmenage, conséquence d'un glissement devenu difficile ; elles ne leur livrent plus, en raison de l'étranglement d'une série de vaisseaux par le tissu fibreux, la quantité de sucs nourriciers nécessaires : de là des zones de moindre résistance.

Les modifications organiques, telles que les retards ou l'accélération de la coagulation, les adultérations humorales liées aux troubles de la nutrition, à des désordres portant sur l'ensemble des cellules, aussi bien que les anomalies qui dérivent d'une lésion localisée, d'une tare anatomique d'un viscère, d'un système, tous ces facteurs apparaissent en somme comme capables de donner naissance à un nombre infini d'états favorables à l'infection. Or, quand il s'agit de la création de ces états favorables au mal, les changements qui résultent de ce processus même de l'infection ne le cèdent en rien aux influences qui relèvent des circonstances jusque-là mises en cause.

De tout temps la médecine a connu les associations microbiennes, bien avant de savoir ce que pouvait être une bactérie. Appliquant à ces études les données nouvelles, j'ai montré, en 1889, dans le premier travail d'ensemble relatif à cette question, que les germes des maladies secondaires ou mixtes appartiennent surtout à la classe des saprophytes ; ils proviennent en général de nos surfaces de revêtement. Aujourd'hui on ne discute plus ces faits devenus éminemment classiques : on va plus loin, on entrevoit les motifs de la fréquence des successions morbides.

On sait, en effet, qu'une infection première est capable d'ulcérer, d'enflammer les muqueuses, partant d'ouvrir les portes aux parasites ; elle peut altérer les organes d'émonction, d'épuration, le foie, le rein, laissant l'intoxication favoriser l'évolution bactérienne ; elle fait fléchir l'alcalinité des humeurs, partant elle diminue l'état bactéricide ; la vigueur des phagocytes est amoindrie, comme est amoindrie la vitalité des cellules pour ainsi dire extérieures, celle des poils, des ongles, des cheveux, de l'épiderme, etc.

Vers 1887, au point de vue des attributs morbifiques des toxines, on ne connaissait à peu près que l'expérience de Pasteur provoquant, par l'injection d'une culture stérilisée, la somnolence qui s'observe pendant l'évolution du choléra des poules, comme au cours de la plupart des septicémies. A cette époque j'ai réussi à montrer qu'il est possible de faire apparaître non pas simplement un symptôme quelconque, mais tout un tableau pathologique avec hyperthermie, entérite, albuminurie, hémorragies, paralysie spasmodique spécifique, etc., soit en inoculant le bacille pyocyanique, soit en introduisant ses sécrétions.

J'ai poussé plus loin la question. — Avec Gley, à la suite des remarques du professeur Bouchard, j'ai mis en évidence les propriétés vaso-motrices des produits solubles bacillaires, propriétés dont Arloing, Courmont, Morat, Doyon, etc., etc., ont confirmé l'existence; avec Ruffer, j'ai décrit les lésions cellulaires, hépatiques, rénales, etc., dues à ces produits, lésions aiguës ou chroniques, inflammatoires ou dégénératives, lésions portant sur le protoplasma ou sur le noyau, sur les filaments chromatiques, etc.; avec Lapicque, Kaufmann, Desgrez, j'ai enregistré les changements apportés par ces composés bacillaires dans la teneur du sang en fer, en hémoglobine, dans la richesse ou la pauvreté des liquides glandulaires, dans la quantité des matériaux urinaires; j'ai inscrit les perturbations réalisées dans l'intensité des réflexes, dans la contraction cardiaque, dans la pression, etc. En un mot, je me suis efforcé, depuis quinze ans, d'appliquer à l'étude de ces toxines les techniques utilisées dans les laboratoires pour dévoiler les attributs des corps définis, de la strychnine, par exemple; on découvre de nouveau nombre de ces faits.

Les conséquences de ces investigations ont conduit à mettre en lumière les modifications portant sur la structure, sur le fonctionnement de ces éléments, sur la formation des humeurs, autrement dit sur l'anatomie, l'histologie, la physiologie des appareils, comme sur la chimie des plasmas. Que ces modifications soient l'œuvre directe des toxines ou bien le résultat des principes spéciaux nés des tissus sous l'influence de ces toxines, au fond, il n'en demeure pas moins établi que le point de départ se trouve dans l'intervention de ces sécrétions bactériennes. Ce sont ces sécrétions qui agissent soit sur les cellules elles-mêmes, soit sur les plasmas : chaque jour en fournit de nouvelles preuves.

Tout récemment Chabrié a établi que la pression osmotique subit des variations indiscutables; d'autre part, cet agent physique, d'après Pfeffer, joue un rôle manifeste dans la réalisation des phénomènes de chimiotaxie positive ou négative; elle influence soit l'attraction, soit la répulsion des éléments cellulaires, suivant ses mouvements d'ascension ou de diminution; d'ailleurs, nul n'ignore les rapports qui relient les mouvements de cette pression à l'activité des mutations organiques.

Or, de pareils changements aboutissent à créer des prédispositions. Que la déminéralisation, que les oscillations de la tension, que l'affaiblissement des réactions nerveuses, que les altérations viscérales, etc., etc., soient l'œuvre d'un processus anomal de la nutrition ou d'une suppression d'organe, les résultats sont analogues : la résistance fléchit. Toutefois, ces résultats offrent entre eux des nuances en rapport avec la tare statique ou dynamique de l'économie; partant, les réceptivités, pour semblables qu'elles soient, ne seront pas identiques : il en sera de même, à titre de corollaire, des manifestations morbides ainsi préparées.

Les choses ne se passent pas d'une manière sensiblement différente, quand les poisons, au lieu de dériver des tissus ou des microbes, proviennent de l'extérieur. Ces poisons, sans excepter des antiseptiques parfois plus nuisibles pour nos organes que pour les bactéries, abaissent la vitalité, spécialement celle des éléments chargés de la défense mécanique; ces éléments poussent moins facilement des prolongements; ils enveloppent, ils digèrent plus péniblement les assaillants. Altérations des plasmas, ouverture des portes d'entrée, détériorations des agents de protection : telles sont les métamorphoses générales propres, chez les intoxiqués, à appeler l'infection.

[A. CHARRIN.]

Néanmoins, en dehors de ces changements, chaque composé en pénétrant détermine une sorte de lésion d'élection. — Le phosphore entraîne la dégénérescence du foie; la cantharide celle du rein; le mercure celle de l'intestin; or, bien que ces lésions ne soient pas isolées, leur prédominance suffit parfois pour imprimer à l'opportunité morbide qui en résulte un caractère spécial. On comprend sans peine, en effet, comment la substance, qui tout d'abord supprime la glande hépatique, au moins fonctionnellement, fait naître un milieu de culture distinct de celui que prépare l'élément qui détériore en premier lieu le tissu rénal.

Ainsi vont sans cesse en augmentant les conditions propres à faire varier l'état du terrain, par suite à faciliter les dissemblances pathologiques.

En dehors des maladies diathésiques, nutritives, viscérales, infectieuses, toxiques, l'organisme, sous l'influence de facteurs ordinairement moins importants, subit encore des modifications disparates, favorables à l'apparition de modifications elles-mêmes disparates.

La menstruation, la puberté, la croissance, si souvent accompagnées d'anémie, de chlorose, abaissent la résistance; la grossesse, la ménopause, etc., en augmentant, d'après Scofone, Batistini, la toxicité des sérums, en déminéralisant les tissus, en perturbant la circulation, la rapidité des échanges, entraînent des variations dans la composition des humeurs; ces humeurs, par suite, constituent des bouillons d'inégale fertilité.

L'âge, le sexe se rattachent à ce groupe de facteurs au point de vue des changements imprimés aux milieux; il en est ainsi des races, des espèces, dont l'action est parfois si radicale en matière de localisations pathologiques. C'est ainsi que le virus diphtérique, chez l'homme, entraîne le plus habituellement la formation de fausses membranes dans le pharynx, sans toucher aux capsules surrénales, tandis que chez le cobaye ces capsules, dont les lésions annulent l'action sphymogénique, sont le siège d'un raptus congestif ou hémorragique intense; l'arrière-gorge demeure intacte.

Ces considérations, d'autres avec elles, placent une fois de plus en évidence l'intervention des causes secondes, qui semblaient devoir disparaître, dans la genèse des variations morbides.

C'est en exposant volontairement des animaux à une série de conditions dissemblables qu'on est parvenu à entrevoir la pathogénie de quelques phénomènes. — Castets prétend que le froid débilite les tissus, parce qu'il augmente leur teneur en principes offensifs, en particulier en ralentissant l'épuration rénale; Fesser, Alessi, Canalis et Morpurgo estiment que la faim, la soif, font fléchir l'état bactéricide; l'inanition de la mère, à en croire Deliadchko, prédispose le rejeton; la fatigue, le surmenage, pour celui qui s'en rapporte à Moscatelli, Colosanti, Cohnstein, affaiblissent les organes, en facilitant l'accumulation des acides, en réduisant l'état bactéricide; une perte de sang provoque, comme l'ont vu Kolisch, Bianchi-Mariotti, une oscillation dans la proportion de ces albumines si précieuses pour la vie des microbes; le traumatisme exerce une sorte d'appel sur les germes ou les poisons, ainsi que l'ont établi Max Schüller pour les premiers, Charrin et Carnot pour les seconds; les émotions, les processus d'inhibition, de dynamogénie tiennent sous leur dépendance une partie de l'activité osmotique, la régularité de la vitesse, de la pression sanguine, etc.

Il existe encore, dans l'économie, quelques autres variations, quelques oscil-

lations humorales assez régulières, mais parfois assez dissimulées. — L'urine de la veille est plus toxique, plus soporifique que celle du sommeil; l'urée du matin n'est pas l'urée du soir, autrement dit les échanges, en dehors de l'alimentation ou du travail, subissent dans leur activité des métamorphoses diurnes; les sucs digestifs ne sont pas avant le repas ce qu'ils sont après; la bile ne s'écoule pas d'une façon uniforme; la salive, suivant Hofbauer, est diastasique au maximum vers midi; or, nul n'ignore la part de ces sucs dans la défense de l'économie. — L'énergie cellulaire, qui, conformément à l'opinion de Cabiatti, dérive en partie de l'action des glandes internes, de celle des agents atmosphériques, de la lumière, de la température, etc., subit fatalement des mouvements d'élévation ou d'abaissement proportionnels au fonctionnement de ces glandes, à la durée de l'intervention de ces agents; cette énergie dépend aussi de l'épuration des milieux, car, si le rein ne déterge pas les tissus, leur résistance électrique tombe, selon Turner, de 114 à 49 ohms. Les éléments fournis aux plasmas varient naturellement avec les qualités des aliments; ces aliments introduisent des matériaux, capables de livrer un nombre plus ou moins considérable de calories, en rapport, d'après Berthelot, avec la prédominance des hydrates de carbone, des corps protéiques ou des graisses. Ce sont là des notions que l'hygiéniste, que le législateur devraient posséder d'une façon parfaite; il faut savoir donner à l'ouvrier un régime différent de celui qui convient à l'intellectuel; il importe de lui accorder les éléments générateurs des contractions musculaires. On est péniblement impressionné en constatant l'absence si fréquente de ces préoccupations fondamentales, quand il s'agit de réglementer les rations des collectivités; la nourriture de la période de croissance n'est pas celle de l'âge adulte; tous les régimes, celui des militaires, celui des jeunes garçons du lycée, demandent à être étudiés.

Chacun sait aujourd'hui combien est considérable la part qui revient aux fluctuations de la thermogenèse dans la réalisation des modifications imposées aux divers milieux, partant dans les changements de la résistance organique : cette donnée est assise sur une foule d'expériences. Sa portée s'accroît encore, quand on songe, avec Rubner, que les combustions internes dépendent aussi des activités respiratoires, du travail musculaire, de la conductibilité, du rayonnement, etc.; les dimensions de la surface, l'état de la circulation périphérique, comme l'a remarqué le professeur Bouchard, font osciller les sollicitations à la déperdition; les proportions soit d'albumine fixe, origine de la désassimilation, soit d'albumine circulante, source de l'activité d'urgence, concourent, de leur côté, à multiplier ces variations du calorique, si propres à détériorer les conditions de la pleine santé.

Il convient, en outre, suivant nos indications, de compter avec le pouvoir émissif du revêtement externe. Sans doute ce revêtement est toujours formé par la peau; mais cette peau est mince; de plus au-dessous, chez l'obèse, on rencontre des couches graisseuses, tandis que chez les sujets maigres ce sont des muscles. Or, la capacité de rayonnement, de conductibilité de ces couches graisseuses comparée à celle de ces muscles, est toute différente, d'après Bordier, d'après Charrin et Guillemonat.

Plus on avance dans ces études concernant les variations de l'organisme rapprochées de celles des manifestations morbides, plus on entrevoit la multiplicité infinie des causes capables de porter le trouble dans les conditions statiques ou dynamiques, qui président à l'évolution de l'économie. Mille et mille

[A. CHARRIN.]

facteurs, les maladies, des agents extérieurs, des opérations physiologiques défectueuses, des perturbations fonctionnelles, des altérations de structure, etc., sont propres à engendrer des modifications anatomiques ou chimiques, abaissant le taux de la résistance; le mal qui se développe revêt tel ou tel aspect, moins en raison de l'espèce microbienne en voie de pullulation, puisque ces espèces sont presque toujours les mêmes, qu'en vertu de la nature de ces modifications, autrement dit des qualités du bouillon ensemencé : la maladie apparaît fréquemment comme le résultat d'un accident survenu dans la marche des phénomènes normaux, ou comme la conséquence de l'exagération de l'un de ces phénomènes.

En dépit des manières d'être du milieu, la virulence, la quantité des bactéries sont parfois suffisantes pour provoquer l'éclosion d'une infection; et, cependant, quand on examine de près les choses, on retrouve encore dans cette hypothèse la marque de l'influence du terrain. Si ce terrain a subi la mise en jeu d'une tare, sa dépression ajoute ses effets à ceux de l'exaltation des parasites : la gravité devient excessive. Si, au contraire, on est en présence d'un fonctionnement irréprochable des divers appareils, si l'état des milieux relève d'un foie, d'un corps thyroïde, de capsules surrénales, d'une rate, d'une muqueuse intestinale, aptes à détruire les poisons, d'un rein, d'une peau, de bronches, propres à les éliminer, d'une alcalinité marquée, de réactions nerveuses accentuées, d'appareils absolument normaux, etc., alors la résistance est assurée, alors les symptômes sont bénins.

De toutes les conditions capables d'imprimer aux processus morbides des allures favorables, l'immunité est à coup sûr la plus importante. — De 1885 à 1887, j'ai démontré, par une série d'expériences, la possibilité de vacciner en injectant au préalable les sécrétions microbiennes portées à 115° ou filtrées à la bougie. Au début, les animaux soumis à cette préparation mouraient assez fréquemment; mais, tandis que les témoins succombaient en deux ou trois jours, les tissus remplis de bacilles, les sujets rendus réfractaires survivaient pendant des mois, pendant des périodes correspondant chez l'homme à plusieurs années, si bien que, si j'avais publié ces recherches initiales dans les délais habituels, cinq ou six semaines après la mort de ces témoins, j'aurais signalé la parfaite santé de ces réfractaires. Du reste, leurs organes, leurs humeurs n'ont jamais renfermé un seul de ces germes, innombrables chez ces témoins; ils étaient donc réellement immunisés; or, toute la question est là, à moins d'admettre que la vaccine jennérienne ne préserve pas de la variole, parce qu'un enfant, soumis à cette vaccine, périt d'accident trois ou quatre jours après. Sans changer la technique, en diminuant simplement les doses, j'ai, d'ailleurs, obtenu des survies indéfinies; je pensais à l'origine que des proportions considérables étaient indispensables : le détail est des plus accessoires.

Vers 1885, Salmon et Smith, à la vérité, avaient par ce procédé augmenté la résistance du pigeon, au point de le préserver du choléra des porcs. Ces expériences, pourtant remarquables, en raison surtout des données du moment, étaient demeurées sans écho, ne suscitant pas ce mouvement d'adhésion ou de confirmation qui devait se produire quelque temps après : plusieurs raisons peuvent expliquer ce défaut d'influence. En premier lieu, l'animal choisi, le pigeon, possède souvent l'immunité naturelle; il est, d'après les auteurs eux-mêmes, à la limite de la réceptivité. En second lieu, ces expérimentateurs n'avaient chauffé qu'à 58°, sans tyndaliser; or, cette chaleur ne suffit pas pour

détruire sûrement tous les microbes, surtout les spores; ce chiffre est celui des essais de Toussaint; c'est la température que Pasteur a jugée avec raison comme trop faible, d'autant plus qu'en pareille matière une distance de 2° est insignifiante; un même infiniment petit, suivant sa vitalité, supporte des différences beaucoup plus marquées, qui font qu'il succombe, par exemple, tantôt à 56°, tantôt à 65°. — On a pu faire valoir que quelques gouttes du liquide chauffé, semées dans du bouillon, n'ont rien produit; malheureusement, cette quantité par trop minime a pu laisser de côté des parasites; en outre et surtout pour accepter cette remarque, valable en apparence, il faudrait ignorer les expériences de Maximovitch que j'ai jadis analysées dans les *Annales de l'Institut Pasteur*; ces expériences prouvent, en effet, que si on se borne à pousser l'atténuation dans une mesure à peine suffisante pour détruire *à la limite*, comme on dit, à des degrés qui parfois tuent, parfois se bornent à abaisser l'énergie vitale; dans ces conditions, l'ensemencement dans des milieux inertes peut être stérile, alors que l'inoculation fournit des résultats positifs. Il faudrait aussi, pour admettre pleinement la rigueur de cette démonstration, supprimer ces faits aujourd'hui classiques, qui nous apprennent que la chaleur, que des agents chimiques, le sublimé entre autres, coagulent autour des microbes des coques albumineuses capables de s'opposer à l'évolution de ces êtres affaiblis, si on les dépose au sein des liquides inertes; en revanche, lorsqu'on introduit ces germes sous la peau, les phagocytes, les humeurs ont tôt fait de dissoudre ces coques, qui dès lors ne restreignent plus leur libre pullulation. L'enveloppe fibreuse d'une tumeur enkystée paraît agir d'une façon plus ou moins analogue; supprimez cette enveloppe, l'adénome devient épithéliome; si vous brisez le tube de verre capillaire rempli de bactéries, glissé dans un parenchyme, aussitôt ce parenchyme est infesté. — Mais, supposons que 58° soit une élévation suffisante, supposons que ce bacille, en dépit de quelques avis contraires, n'ait pas de spores, supposons que l'ensemencement en bouillon ait, pour prouver la stérilité d'une culture, la valeur démonstrative d'une inoculation, admettons ces différentes données, d'autres encore. Dans ces conditions, je me demande, en toute sincérité, si on a établi d'une façon irréfutable, irréprochable, qu'un liquide vaccine, quand, après avoir échoué sur le porc habitat naturel du germe étudié, on ne réussit que sur le pigeon qui, suivant Salmon et Smith, suivant Cornil et Babès (*Traité de Bactér.*, t. I, p. 528), est naturellement immunisé 75 fois sur 100! Il me paraît véritablement difficile de savoir comment on doit procéder pour être assuré que les animaux préparés ont dû leur résistance aux injections, pour être certain qu'ils n'appartenaient à cette catégorie des 75 pour 100 naturellement résistants!

Sans doute, des proportions excessives de virus triomphent de ces résistances naturelles; mais il en est ainsi de toutes les immunités possibles, comme l'a prouvé Chauveau à propos des moutons d'Algérie. Il faut s'entendre, il faut admettre, d'accord avec l'opinion générale, qu'un sujet est réfractaire, s'il supporte aisément 0,10 à 1 cent. cube d'une culture capable, à cette dose, et même à une dose 2 ou 3 fois moindre, de tuer promptement les autres animaux. Ces moutons d'Algérie sont à bon droit réputés doués de cet état réfractaire vis-à-vis du charbon bactéridien, parce que les quantités habituellement mortelles pour les êtres de cette espèce les laissent indifférents; toutefois, on surmonte ces immunisations acquises ou congénitales soit en élevant ces quantités injectées, soit en affaiblissant l'organisme par l'inanition, la saignée, le surmenage, etc.

[A. CHARRIN.]

Cette insensibilité au mal est donc relative; néanmoins, aucun expérimentateur ne choisira ces moutons algériens pour éprouver les qualités vaccinales d'un liquide charbonneux; ce serait vraiment se placer dans des conditions par trop favorables; ce serait tenir la conduite inverse de celle qu'on doit suivre. Or, la situation est identique, quand il s'agit des pigeons et du choléra hog, puisque ces pigeons sont naturellement invulnérables.

D'ailleurs, cette invulnérabilité est dénoncée sans détour par les auteurs américains; en dehors de Cornil et Babès, divers chercheurs signalent également cette particularité : le fait est indéniable. Si même, par hypothèse, on prouvait actuellement que ces oiseaux sont prédisposés, ces constatations n'infirmeraient en rien les affirmations premières; elles indiqueraient qu'on est en présence de races distinctes, soit pour les germes, soit pour les volatiles.

Quand on veut apprécier l'action d'un produit soluble sur la résistance d'un animal à un virus, quand on désire savoir si ce produit est capable d'élever cette résistance, la première condition c'est de choisir une espèce sensible à ce virus. Comment faire, lorsque cette sensibilité fait défaut? Comment étudier la toxicité de la belladone chez le lapin que ce produit n'influence aucunement? On ne peut, d'autre part, s'empêcher de remarquer que, dans le cas où quelques rares individus d'une race donnée sont seuls doués de réceptivité vis-à-vis d'un microbe, dans ce cas cette réceptivité, en général, est faible; elle dépend souvent d'une dépréciation accidentelle de ces exceptions, surtout si les espèces voisines, comme la poule en matière de choléra hog, sont réfractaires.

On entre dans une question à un instant de son évolution; rarement on la crée de toutes pièces; c'est ce que j'ai pu réaliser dans celle de ces vaccins, à mon point de vue personnel.

L'idée de ces vaccins solubles appartient à Chauveau. Toussaint, Chauveau lui-même tentent une démonstration que Pasteur, pour le premier, que Perroncito, Straus et Chamberland, pour le second, infirment. Salmon et Smith reprennent ces essais, tout en déclarant nettement qu'ils n'ont réussi que sur des sujets en grande majorité naturellement réfractaires; cette remarque, mise en vedette par différents auteurs, laisse le débat en suspens : aucun travail ne paraît pendant deux ans. A ce moment, je publie mes recherches: dans les mois qui suivent, cette démonstration s'étend à 12 virus : la question est résolue, et la preuve c'est que la discussion cesse.

Ce que j'ai pu faire, c'est accroître la résistance par des produits portés à 115 ou filtrés à la bougie, c'est-à-dire stérilisés d'une façon indiscutable; ce que j'ai pu faire, c'est augmenter cette résistance chez des animaux sensibles à ce virus pyocyanique, puisque les témoins succombaient tous, envahis par les bacilles, en deux ou trois jours. Pas d'objection possible : cette résistance est née sous l'influence de l'introduction de cultures privées de germes. Ma technique n'était pas parfaite : je suis le premier à le proclamer; mais son imperfection ne s'est opposée en aucune manière à cette démonstration; elle n'a eu que des conséquences d'un autre ordre faciles à supprimer. En un mot, j'ai abordé ce problème des vaccins solubles à une heure où la conviction n'était pas absolue; je n'ai point posé moi-même la question; j'ai simplement été assez heureux pour faire disparaître les lacunes des tentatives antérieures, pour faire faire un pas décisif à une donnée qui a peut-être quelque importance en bactériologie!

Quoi qu'il en soit, qu'au début le doute ait pu ou non subsister, actuellement

on ne met plus en discussion le pouvoir vaccinant de ces toxines : le silence a succédé au bruit des disputes poursuivies jusqu'à la vraie preuve! Cette notion réunie à celle des propriétés morbifiques de ces corps forme la base des conceptions bactériennes. Toutefois, les augmentations de résistance ne sont pas directement causées par ces produits solubles qui s'éliminent; elles sont dues soit aux activités phagocytaires, à ces remarquables phénomènes d'inclusion, de destruction interne, soit à l'apparition dans les plasmas de différents principes. — Les uns sont ces éléments bactéricides, aujourd'hui universellement admis ou à peu près, dont le premier, en France, j'ai montré la valeur en défendant, avec Roger, la théorie humorale de l'immunité, en soutenant, sans nier en rien le rôle des phagocytes, la possibilité alors peu connue de la destruction des parasites en dehors des cellules, dans le sérum modifié; les autres, parmi ces principes, sont ces intéressantes substances antitoxiques, nuisibles non plus aux agents vivants mais aux effets de leurs sécrétions; ce sont ces composés qu'ont su découvrir au cours de leurs recherches à jamais mémorables Behring et Kitasato, Kitasato, ce collaborateur de la première heure si vite oublié, bien que la communication mettant en lumière la découverte de la sérothérapie porte sa signature.

Les corps bactéricides, antitoxiques, diffèrent des produits solubles qu'on injecte par la façon dont ils se comportent vis-à-vis de la chaleur ou de la dialyse, par leurs attributs avant tout curateurs, fort peu préventifs, tandis que ces produits solubles sont uniquement vaccinants; ils sont appréciables, quand les matières introduites se sont échappées en partie ou en totalité, mais non lorsqu'elles emplissent les vaisseaux; ils sont donc distincts de ces matières; ils n'ont pas été injectés avec elles : puisqu'ils ne viennent pas du dehors, ils naissent fatalement dans l'intimité de l'économie.

On discute à l'heure présente pour savoir la part prise par nos viscères à la genèse de ces corps protecteurs. S'agit-il d'une combinaison des toxines et des éléments anatomiques? S'agit-il d'une neutralisation, d'une métamorphose de ces toxines, de la sécrétion d'une diastase, d'un produit spécifique dérivé de nos appareils, etc.? On l'ignore. Ce que l'on sait, c'est que normalement nos organes engendrent fréquemment des composés germicides ou antitoxiques, puisque nos humeurs, nos sérosités jouissent naturellement à divers titres de ces qualités de résistance; sous l'influence des vaccinations, au contact de ces toxiques bactériens, ces attributs se renforcent; nos cellules fabriquent des principes nouveaux ou des matériaux anciens en quantité nouvelle. De même, quand le peintre en bâtiment subit l'influence des sels de plomb, ses tissus, d'une part, laissent apparaître l'acide lactique que les plasmas habituels ne renferment pas; d'autre part, ils permettent aux urates préexistants de s'accumuler : la goutte prend naissance. Pourtant ces urates, cet acide lactique ne sont pas ces sels de plomb, qui peuvent s'éliminer après avoir provoqué la formation d'un état diathésique; il en est ainsi de ces composés germicides ou antitoxiques, qui eux aussi ne doivent pas être confondus avec les sécrétions microbiennes vaccinantes venues de l'extérieur, capables de s'échapper une fois l'immunisation établie.

Ces éléments secondaires introduits dans l'organisme infecté nuisent à la libre évolution des bactéries ou aux pleins effets de leurs poisons. Il ne s'agit pas d'une neutralisation chimique, car, si on mélange toxine et antitoxine, il suffit d'affaiblir un animal par le jeûne, le froid, etc., pour qu'il succombe sous

l'influence de ce mélange; or, s'il y avait eu destruction réelle, cette mort ne serait pas survenue, surtout avec les caractères indiquant l'intervention de cette toxine. D'ailleurs, j'ai vu ces principes, au moins une part, traverser le corps des sujets rendus résistants par le sérum des réfractaires, sans perdre leurs propriétés. De leur côté, Dziergowski et Onnfriew les ont retrouvés dans les différentes zones des animaux normaux ou vaccinés; ils ont constaté qu'aucun tissu ne les détruit; il ont vu que les antitoxines protègent l'économie en excitant les cellules, en les soustrayant aux attributs de ces sécrétions microbiennes : ces résultats confirment pleinement les conceptions déjà anciennes du professeur Bouchard. Il s'agit là d'un antagonisme physiologique; j'ai pu constater, avec Bardier, que parfois le sérum antidiphtérique accélère le cœur de la grenouille, tandis que la toxine ralentit ce myocarde; Fenywessy a donné à ces faits une constance, une netteté que nous n'avons pas observées.

Il ne faut pas voir, dans cette genèse des principes de défense, une fonction absolument insolite. Une économie attaquée s'efforce de réagir; au contact des germes, de leurs produits solubles, les cellules s'aguerrissent, engendrent ces principes de défense, qui dès lors mettent obstacle à la pullulation plus ou moins avancée des parasites ou à la mise en jeu de leurs dérivés; toutefois, l'attaque peut être si brusque, si soudaine, si intense, que l'organisme pour ainsi dire sidéré devient impuissant à fabriquer de telles substances. Voilà pourquoi, en prévision de ces échecs, on oblige des tissus normaux, ceux du cheval, par exemple, à subir le contact de ces produits bacillaires dans d'excellentes conditions, partant à entrer en pleine réaction, à faire apparaître ces antitoxines, ces substances bactéricides. Puis, lorsque le danger est imminent, lorsqu'un être vivant s'est laissé surprendre, on va puiser, dans les plasmas de ces animaux préparés de la sorte, ces composés nés de leurs tissus pour les injecter à cet être vivant en défaillance. Mais, dans tous ces cas, le remède dérive de la nature médicatrice; nous ne faisons que l'imiter, que copier servilement les procédés de guérison qui découlent de l'étude de ces réactions des tissus. Cette nature médicatrice, c'est l'effort réalisé par les malades, par leurs éléments anatomiques pour surmonter le mal. Or, ici, cet effort consiste à donner naissance à des corps protecteurs; aussi agissons-nous de manière à posséder en réserve ces corps protecteurs, en provoquant à loisir cette réaction salutaire. Ces nouveautés si retentissantes font donc partie intégrante du domaine de la vieille médecine, de celle d'Hippocrate; elles ne dépassent donc pas cette médecine; elles y trouvent leur place au milieu des enseignements séculaires!

Il y a cependant, dans nos connaissances, des acquisitions nouvelles; les recherches récentes ont, en particulier, révélé le mécanisme mis en jeu par cette nature médicatrice, tout au moins dans certaines conditions; de tout temps on a estimé qu'il importait de laisser agir cette nature, de l'imiter, mais on ignorait comment elle agissait; on était, dès lors, incapable de se substituer à elle dans les cas où on la voyait en défaut.

Après la vaccination, comme l'a dit le professeur Bouchard dès 1881, cette économie n'est plus ce qu'elle était auparavant; les cellules ont acquis des propriétés chimiques nutritives, des qualités de mouvement qu'elles ne possédaient pas : c'est à un changement survenu dans l'organisme que l'infection doit sa bénignité, bénignité qui offre tous les degrés. Si, en effet, on étudie de près ces métamorphoses utiles réalisées par ces procédés de

vaccination, on voit qu'elles sont plus ou moins durables, plus ou moins marquées. Cette immunité présente la gamme complète des résistances, allant de l'état réfractaire absolu, état plutôt théorique, s'opposant au plus minime développement bactérien, jusqu'à un accroissement léger de ces résistances; de nombreuses expériences, depuis celles de Chauveau sur les moutons d'Algérie, prouvent le bien fondé de ces affirmations, car il suffit d'augmenter indéfiniment la dose ou la virulence d'une culture pathogène pour vaincre ces états réfractaires. Dès lors, on conçoit que ces variations organiques nouvelles entraînent des variations morbides constamment atténuées, mais atténuées avec des intensités ou sous des formes dissemblables; suivant l'intensité de ces vaccinations, suivant leur âge, les germes se trouveront en présence d'organismes qui les laisseront se développer dans les proportions les plus diverses; tantôt, ils engendreront toutes leurs sécrétions, partant tous les symptômes; tantôt ces sécrétions seront limitées; par suite on n'enregistrera que les phénomènes dépendant de ces toxines partielles.

Ainsi, à chaque instant, on retrouve le rôle de l'économie, autrement dit de la cellule. — Il serait aisé de montrer que, dans les affections où le microbe n'a rien à voir, on observe des modifications analogues mises également en jeu dans le sens de la gravité ou de la bénignité par des changements produits dans les tissus ou les plasmas, à l'aide d'agents de divers ordres.

Le traumatisme, qui rend l'infection plus sévère, rend aussi l'hystérie plus tenace; il détermine des paralysies, comme parfois, s'il porte sur le névraxe, il augmente le sucre, il accélère la marche du tabes. — Le froid, le froid humide, en dépréciant le terrain, hâte la pullulation des germes; il restreint également l'activité des échanges; il conduit à l'accumulation des acides, aux dyscrasies qui en sont les conséquences, à certaines éruptions cutanées, etc. — Le surmenage, générateur d'accidents bactériens, provoque l'éclosion de troubles neurasthéniques, détermine l'apparition de l'albuminurie, de désordres auto-toxiques. — Les affections du cœur, du foie, des reins, s'influencent réciproquement. — Un empoisonnement passager retentit sur le système nerveux, sur les différents parenchymes.

Une affection quelconque, non microbienne, un désordre morbide appartenant au domaine des troubles de la nutrition, tel que le diabète, la goutte, une anomalie relevant du groupe des réactions nerveuses, telle que l'épilepsie, une perturbation classée dans les auto-intoxications, telle que l'urémie, une modification survenue dans les viscères ou les tissus, telles qu'une myocardite, une entorse, etc., tous ces processus, aussi bien que les infections, subissent, dans leurs aspects, dans leur marche, etc., des influences imposées par les tares des divers appareils de digestion, de destruction de toxiques, d'élimination; ils subissent également l'action des causes secondes, celles des réactions nerveuses, qui pour une part touchent à la nutrition des tissus. — En dehors de l'intensité première du mal, en dehors de son mode de naissance, absolument comme en dehors du germe ou de sa virulence, il existe une série de variations morbides en rapport avec des variations de terrain.

Les analogies entre les différentes classes de maladies se révèlent de plus en plus nombreuses. Aussi voit-on les doctrines nouvelles perdre leurs caractères trop spéciaux, se fondre dans l'ensemble de la médecine; ces doctrines n'apparaissent plus comme l'œuvre exclusive d'un seul; on leur applique un peu du patrimoine de tous les siècles.

[*A. CHARRIN.*]

C'est ce qu'on a fait en rétablissant le rôle des agents étiologiques dits secondaires dans la genèse des infections, en montrant la participation des éléments atmosphériques. Sans doute, il est nécessaire d'acquérir; mais il convient aussi de ne pas mépriser le bagage ancien, de ne pas méconnaître les notions établies, notions qui souvent, faute de technique, ont exigé, pour être mises en évidence, plus de patience, plus de sagacité, qu'il n'en faudrait aujourd'hui : le juste milieu doit sans cesse être recherché.

C'est en s'inspirant des données des différents âges, c'est en s'aidant des procédés les plus distincts, c'est en ne négligeant aucun moyen d'avancer qu'on parvient à réaliser les étonnantes acquisitions de l'heure présente. Si on rassemble les faits relatifs aux toxines, à leur mode d'action, à la création de l'immunité, à celle de la phagocytose, aux composés bactéricides, antitoxiques, si on rappelle le rôle des microbes non spécifiques, les variations de forme, de fonctions, de ces bactéries, la possibilité pour un seul infiniment petit de créer plusieurs processus, on admire l'étendue du chemin parcouru; si on invoque l'importance des associations bactériennes, les localisations des agents pathogènes, la rareté de leur pullulation dans le sang, si on remet en mémoire l'évolution, la destinée de ces infiniment petits, leur vie au contact des tissus, les défenses de l'organisme, la prééminence de l'économie dans l'immense majorité des phénomènes bactériologiques, etc., etc., si on groupe ces résultats considérables, on demeure confondu, en face de tant de progrès, de la rapidité de l'évolution doctrinale : en songeant aux changements apportés dans nos opinions, on est tenté de répéter, avec Gœthe, que *l'expérience corrige l'homme tous les jours*.

Déjà, nous connaissons des données que Pasteur ignorait; le chercheur actuel, comparé au Maître, ressemble à un Pygmée hissé sur les épaules d'un géant : sa vue porte au delà de celle de ce géant, mais son champ d'exploration est moins large, mais sa vision est moins distincte! Pasteur ne serait pas surpris de cette marche en avant, car, dans les sciences d'observation, la voie demeure sans cesse ouverte; on n'atteint pas l'absolu, attendu que cet absolu comprenant tout, le jour où on toucherait à ce but, la tâche serait terminée. D'autre part, il lui semblerait naturel de constater les compléments, les modifications effectuées dans ses propres conceptions ; le vrai savant comprend l'insoumission aux idées, insoumission conciliable, du reste, avec le respect dû aux personnes.

En mathématique, dans les arts, dans les lettres, il est possible d'arriver promptement en quelque sorte à la perfection ; un homme crée une œuvre telle que dans un sens l'excellence de cette œuvre ne sera pas dépassée ; le nom de ce créateur s'identifie désormais avec cette œuvre. C'est ainsi que l'architecture des Grecs supporte aisément la comparaison avec celle des écoles venues après ; c'est ainsi qu'il est difficile de dissocier le souvenir du Cid de la mémoire de Corneille. Par contre, on a réalisé tant de progrès dans l'histoire de la circulation, qu'on arrive à concevoir la possibilité de songer à cette circulation, tout au moins à un de ses chapitres, à celui des vaso-moteurs, par exemple, sans penser fatalement à Harvey. Déjà même — nous l'avons laissé entrevoir — la notion des antitoxines, des associations microbiennes, n'évoque pas nécessairement le nom de Pasteur. Et, pourtant, il y a quelques années, la bactériologie entière se résumait en lui; elle s'émancipe ; elle progresse, elle évolue, puisque, suivant la pensée de Cl. Bernard, elle devient impersonnelle.

Ces progrès se poursuivent, d'un côté, grâce à l'observation séculaire, tradi-

tionnelle, qui constitue dans l'espèce le levier le plus puissant, de l'autre côté, grâce à l'expérimentation; le premier de ces procédés est surtout appliqué à l'hôpital, au lit du malade; le second, au laboratoire, à la table de vivisection: toutefois, au fond, ces deux modalités de travail se ressemblent singulièrement : l'observateur, en effet, examine l'évolution des phénomènes morbides au même titre que l'expérimentateur, mais il est obligé habituellement d'attendre le bon plaisir de la nature, alors que cet expérimentateur provoque ces phénomènes à son heure. Il ne faut donc pas opposer ces deux méthodes l'une à l'autre; il ne faut donc pas proclamer que la connaissance des notions expérimentales met obstacle à ce qu'on appelle mystérieusement le *sens clinique*; ce *sens clinique* n'est pas autre chose que le jugement, qui a toujours à gagner à s'éclairer; il ne faut donc pas soutenir qu'il y a deux médecines : il n'y en a qu'une.

Comment concevoir que celui qui possède tous les détails d'un processus saura moins heureusement que celui qui les ignore s'opposer à leur libre réalisation? Comment admettre que celui qui bien des fois a suivi une route va s'écarter plus aisément que celui qui chemine pour la première fois? Force serait alors de confesser que la lumière obscurcit! La médecine ne serait plus qu'une sorte de magie, qu'une divination!

Or, ce n'est point vers des notions nuageuses que marche le progrès; il tend au contraire à la synthèse, à la mise en évidence de la prééminence de plus en plus marquée de la cellule, c'est-à-dire de l'organisme, lien commun entre tous les processus! La science, avec des clartés, surtout avec des explications nouvelles, nous ramène à cette pensée de Jaumes formulée avec un parfum de médecine doctrinaire : « Toute cause efficiente de maladie est en nous ».

Nous voici revenus à la pathologie cellulaire, mais à une pathologie cellulaire moins étroitement anatomique que la belle conception de Virchow. Aucun élément, physique ou mécanique, chimique ou toxique, parasitaire ou infectieux, ne s'élève à la dignité d'agent étiologique, s'il n'est capable de modifier la cellule dans sa structure, dans ses fonctions, dans ses sécrétions, autrement dit dans son anatomie, dans sa physiologie, dans sa chimie.

# CHAPITRE II

## LES DÉFENSES DE L'ORGANISME EN PRÉSENCE DES VIRUS

Les bactéries dans les milieux extérieurs. — Leur existence à la surface de la peau, des muqueuses. — Fréquence des causes de contamination. — Les protections. — Nécessité pour un virus de pénétrer en quantité voulue ou en possession de qualités spéciales. — Influences défavorables aux germes. — Rôle des agents atmosphériques. — Rôle de l'oxygène, de l'acide carbonique, de la sécheresse, de l'humidité, de l'électricité, de la température, de la lumière, etc. — Défenses opposées au niveau des portes d'entrée aux agents pathogènes. — Défenses anatomiques, épidermiques; défenses physiques. — Rôle des sécrétions glandulaires, de la sueur, des acides gras, des principes sébacés, du cérumen, des larmes; entraînement mécanique des parasites. — Protections au niveau des voies génito-urinaires. — Épithélium stratifié. — Acidité de l'urine, des sucs vaginaux, etc. — Protections des voies respiratoires. — Sinuosités, vibrisses; qualités agglutinatives; propriétés bactéricides du mucus nasal; les cils du revêtement de la trachée, des bronches; les tissus lymphoïdes de l'arrière-gorge; phagocytose intense. — Fréquence

de l'introduction des virus par le tube digestif. — Intervention de la salive, des sucs gastriques, intestinaux, pancréatiques, de la bile, de l'indol, du scatol, du phénol, des éléments ammoniacaux, sulfurés, du défaut d'oxygène, de la concurrence vitale. — Intervention des activités phagocytaires, en particulier au niveau des amygdales, des plaques de Peyer, etc. — Intervention statique et dynamique de la muqueuse intestinale. —— Défenses dans les milieux clos. — Les gaz du sang; les leucocytes; les matières minérales; les sels; le sérum bactéricide; l'alcalinité; antagonismes physiologiques. — Fixation des toxines; actions de dialyse; modifications humorales. — Variations des milieux suivant les organes. — Protections spéciales à certains viscères. — Qualités bactéricides des sérosités, du lait, de divers produits. —— Défenses moins constantes. — Oscillations thermiques; mouvements; épuisement alimentaire; influence des matières empêchantes. —— Défenses au cours de la maladie. — Élimination des produits nuisibles; leur transformation. — Rôle des portes d'entrée. — Fonctions du rein, de la peau, des voies respiratoires, des capsules surrénales, du foie, de l'intestin, de son épithélium. —— En résumé, différents groupes de défenses : défenses extérieures; défenses au niveau des portes d'entrée; défenses dans les tissus, défenses avant l'attaque, au moment de l'attaque, pendant et même après la maladie; défenses mécaniques, physiques, chimiques, anatomiques, physiologiques, statiques, dynamiques, humorales, cellulaires, etc.; défenses contre les bactéries, contre leurs sécrétions. — La multiplicité, la variété de ces défenses et la résistance de l'économie.

Il serait plus facile d'énumérer les points dépourvus de microbes que de passer en revue leurs divers habitats; on rencontre ces infiniment petits un peu partout dans les milieux qui nous entourent, dans le tube digestif, à la surface de la peau, dans les régions de l'économie qui continuent, suivant l'expression de Cl. Bernard, à faire partie du monde extérieur.

A cet égard, les idées, depuis quelques années, se sont sensiblement modifiées. Au début de la bactériologie, on avait tendance à croire que les germes pathogènes procédaient toujours de l'eau, de l'air, du sol, des objets environnants, des animaux, des aliments, etc. Actuellement, on conserve une bonne part de ces notions; on continue à admettre que dans une série de circonstances les parasites infectieux reconnaissent ces origines externes, surtout quand il s'agit des agents spécifiques, de ceux qui, à l'exemple des bacilles de la morve, du charbon, etc., déterminent d'une façon constante sensiblement les mêmes effets, les mêmes symptômes, les mêmes lésions; mais, en outre, on professe que dans une foule de cas, en mettant à part, bien entendu, ce qui se passe durant les premières heures de l'existence, ces parasites préexistent sur nos revêtements cutanés ou muqueux; ils végètent sur ces revêtements, réussissent rarement à faire effraction, à s'introduire dans l'intimité des humeurs, des tissus; ils ne parviennent pas, tant que persiste la pleine santé, à se multiplier au sein de ces humeurs, de ces tissus, à fonctionner, à donner naissance à leurs sécrétions génératrices de troubles soit physiologiques, soit anatomiques, productrices de symptômes ou de lésions.

Survienne un accident, une influence physique, chimique, psychique, un choc, une fatigue, une privation, une intoxication, une altération organique, une perturbation nutritive, un désordre dans un des appareils, dans un des systèmes de la circulation, de la respiration, de l'émonction, survienne une lésion du névraxe, une déchirure, une plaie, etc., aussitôt la résistance fléchit, le microbe tend à s'installer.

Quand on songe à la foule, à la variété de ces ennemis, à leur proximité: quand on pense qu'ils se trouvent dans tous les éléments, liquides ou solides; qu'ils existent aussi bien loin de nous que près de nous, en contact avec nos propres cellules; quand on réfléchit qu'ils pullulent dans les gaz que nous respirons, dans la plupart des boissons, des substances alimentaires que nous uti-

lisons; quand on constate qu'ils sont innombrables sur les murailles, dans nos appartements, dans les voitures, dans les moyens de transport à tout instant employés; quand on réfléchit qu'il est aisé de les déceler sur les vêtements que nous portons, sur les livres, sur les instruments dont nous nous servons, on est amené à se demander comment nous pouvons résister, comment nous ne sommes pas sans cesse les proies, les victimes de ces infiniment petits !

Cette résistance tient à une foule de conditions. En premier lieu, il ne suffit pas, en général, pour que la maladie se développe, qu'un germe pénètre dans le milieu intérieur, il faut que ce germe appartienne à la classe de ceux qui savent créer des désordres morbides, car il en est d'innocents, il en est d'utiles; il faut le plus souvent que ce germe possède une qualité, une virulence suffisante, que, d'autre part, il s'introduise en quantité voulue. Même en choisissant le terrain de prédilection, l'habitat naturel, le cobaye jeune, par exemple, lorsqu'il est question de l'affection charbonneuse, on ne parvient à faire évoluer le mal qu'en inoculant un nombre donné de bactéridies; sur ce point les expériences de Chauveau, de Watson-Cheyne, de Bouchard, sont complètement démonstratives.

D'un autre côté, dans la nature les bactéries subissent assez fréquemment des influences nuisibles, propres à abaisser leur vitalité. De tout temps, on a accusé les astres, la pluie, la foudre, le froid, le vent, la tempête, etc., d'avoir action sur les épidémies; cette action, il est vrai, a été le plus ordinairement considérée comme favorable à l'extension, à l'acuité de ces épidémies; c'était là le rôle du génie malfaisant.

En réalité, cette façon d'envisager les choses est fort soutenable; ces influences cosmiques sont capables parfois de faire fléchir la résistance de l'économie ou d'exalter la virulence des infiniment petits. En revanche, nous venons de le proclamer, ces infiniment petits peuvent être atténués.

Les courants atmosphériques, les agitations de l'air, ses déplacements, conséquences des orages, l'intervention de l'oxygène toxique pour les anaérobies, celle de l'acide carbonique, de l'ozone, de différents gaz contraires à la parfaite évolution des aérobies, la pression, à la vérité dans de faibles limites, dans quelques cas la sécheresse, l'humidité dans quelques autres, tous ces éléments concourent à l'affaiblissement des ferments figurés pathogènes.

On a tenté de mettre en évidence le rôle de l'électricité atmosphérique; malheureusement, dans ces recherches, le courant est habituellement intervenu en produisant de la chaleur ou des substances nuisibles aux bactéries, en dégageant l'énergie sous des formes physiques ou chimiques, en créant de la chaleur ou des principes antiseptiques. On ne saurait adresser ces reproches aux expériences que j'ai pu réaliser grâce à la haute compétence de d'Arsonval; là le fluide a agi à l'exclusion de tout autre facteur; si nous n'avons pas réussi à tuer aisément ces êtres inférieurs, nous avons prouvé que parfois on parvenait, à l'aide de ces courants, à modifier les sécrétions, en particulier les sécrétions pigmentaires, modifications proportionnelles aux quantités, au potentiel, etc.; dans quelques cas, dont le déterminisme (âge, préparation des toxines, etc.) demande à être précisé, nous avons très légèrement affaibli l'activité des toxines; à vrai dire, Marmier n'a enregistré aucun effet, quand on supprime toute action thermique ou électrolytique, tandis que Bonome, Viola, Casciani ont pleinement réussi, même beaucoup mieux que nous.

Plus encore que l'électricité, que les variations thermiques, que l'ozone, que la dessiccation, etc., la lumière exerce une influence marquée, véritablement sur-

prenante et par son intensité, et par sa rapidité; la partie active du spectre est celle qui avoisine le violet; les rayons de Röntgen interviennent. Les résultats sont tellement saisissants qu'on est bien vite porté à proclamer de tels bienfaits, à conseiller l'entrée du soleil, qui doit s'introduire partout, se glisser jusque dans les réduits les plus profonds, d'autant plus que les toxines subissent cette influence.

Voilà une protection puissante; son efficacité tient aussi à ce que ces rayons solaires activent l'assimilation, hâtent la croissance, favorisent les échanges, en d'autres termes, rendent l'économie plus forte, le terrain plus solide, la place plus difficile à prendre.

En dehors des auxiliaires que lui fournit le monde extérieur, cette économie possède une série de moyens de défense : au premier rang de ces moyens de défense se trouvent les barrières épithéliales.

Quelles sont, en effet, les portes d'entrée usuelles des virus, en dehors des traumatismes, des blessures, des inoculations accidentelles, sinon le tube digestif, les voies respiratoires ou génitales, parfois la surface cutanée? Or, partout des remparts cellulaires protègent soit la peau, soit nos muqueuses.

Il est juste, cependant, de ne pas exagérer l'efficacité de ces protections. En premier lieu, ces remparts cellulaires offrent des brèches plus fréquentes qu'on ne le suppose, attendu que des solutions de continuité, beaucoup trop restreintes pour être aperçues, sont parfois plus que suffisantes pour livrer passage à de nombreux germes; des grossissements de plusieurs centaines de diamètre sont indispensables pour voir ces germes; dans ces conditions il est véritablement puéril de n'admettre ces solutions de continuité que dans les cas où l'inspection macroscopique permet de les constater.

D'ailleurs, Dobroklonsky a montré que des infiniment petits étaient capables de franchir la muqueuse la plus saine; Rüffer a suivi pas à pas ces migrations qui ne deviennent importantes que là où se font sentir des influences générales ou des modifications locales; un simple rétrécissement du conduit alimentaire, une simple congestion, un étranglement de ce conduit, d'après Makletzow, Multanowski, augmentent notablement ces migrations, que Klecki vient d'étudier à nouveau.

Or, on ne saurait trop le redire, il n'est pas exact, pratiquement du moins, de soutenir que pour les virus, à l'inverse des venins, la quantité est sans valeur; si vous mettez obstacle au passage de plusieurs centaines de bactéries, sans pouvoir les repousser toutes, le plus souvent le mal ne se développera point, ou, s'il évolue, sa gravité sera singulièrement atténuée; la forme chronique remplacera parfois le type aigu.

On est donc utile mécaniquement, physiquement, en réduisant le nombre des assaillants; de même, on rend service chimiquement, en faisant intervenir des substances qui, sans les détruire complètement, les atténuent.

Pour les microbes, aussi bien que pour tout être vivant, il existe entre la parfaite vitalité et la mort une série d'états intermédiaires qui correspondent à des affaiblissements d'intensité variable. — Faites agir 0,45 ‰ de naphtol sur le bacille pyocyanique, vous ne ralentirez ni sa pullulation, ni sa nutrition au moins apparente, mais, déjà, vous diminuerez l'activité de sécrétion, déjà vous reconnaîtrez que les pigments sont moins abondants; à 60 ‰, ces pigments disparaissent; à 85, la multiplication se réalise péniblement; enfin, vous réussissez à supprimer toute manifestation vitale.

Cette sorte de dissection des effets d'un antiseptique met en lumière les services rendus par des doses qui sont cependant impuissantes à tuer les

parasites; puisque ces parasites, et nul ne conteste la donnée, sont surtout nuisibles par les principes qu'ils fabriquent, il est clair que tout ce qui s'oppose à l'apparition de ces principes doit être recherché, comme tout ce qui porte atteinte à la reproduction, c'est-à-dire à la quantité.

Ces résultats, à coup sûr, à ne considérer que l'agent pathogène, sont inférieurs aux actions germicides véritables; en revanche, il est permis de remarquer que les doses utilisées pour les obtenir sont relativement faibles, le plus ordinairement impuissantes, dans ces conditions, à nuire à la cellule organique, en tout cas peu redoutables à cet égard.

Les composés issus du fonctionnement des glandes cutanées, sébacées ou sudoripares, appartiennent à cette catégorie de substances; les acides, les corps gras, que les ferments figurés rencontrent à la surface de la peau, contribuent à les atténuer; l'oxygène de l'air ajoute son influence; dès lors, ces ferments, médiocrement alimentés, subissant le contact d'éléments nuisibles, sont incapables de franchir le rempart épidermique. Aussi est-il exceptionnel, quand ce revêtement est intact et anatomiquement et physiologiquement de constater avec Juliani, Brunner, Babès, Eiselsberg, etc., la pénétration intradermique de bactéries venant directement de l'extérieur.

Des éléments spéciaux, le smegma préputial ou le cérumen, qui rappellent les liquides odorants de quelques animaux, les larmes, suivant Marthen, Hildebrandt, Morax, Bernheim, les sécrétions des aisselles, de l'aine, de certaines régions ajoutent leurs propriétés défensives spéciales aux attributs protecteurs généraux; la sueur, comme je l'ai vu avec Mavrojanis, a une action quelque peu nuisible pour les parasites; d'autre part, en dehors de leurs qualités toxiques, ces éléments au moment de leurs abondantes productions agissent pour ainsi dire mécaniquement, en entraînant les parasites, en vidant en quelque sorte les canaux, les culs-de-sac glandulaires.

Les voies génito-urinaires, chez la femme en particulier, servent assez fréquemment de porte d'entrée à l'infection. Là, encore nous retrouvons heureusement un épithélium résistant, rappelant dans la vessie, dans les uretères, les stratifications de l'épiderme; du reste, les échecs qui accompagnent ordinairement les inoculations utéro-vaginales mettent en lumière l'efficacité de cette barrière : les expériences de Toledo ont placé ce fait hors de contestation comme celles de Wenge, Chatenière, Krönig, Knapp, ont prouvé que les sécrétions de ces cavités sont plutôt défavorables aux bactéries.

L'urine elle-même est, à cet égard, un liquide utile; pourtant, que de fois ne l'a-t-on pas employée à titre de bouillon de culture! Personne, cependant, ne s'avisera de contester que sa réaction acide ne la protège dans quelque mesure, comme le veut Rostosky, contre l'envahissement d'une flore parasitaire! Que l'on compare, si la chose paraît douteuse, un contenu vésical normal à un contenu fermenté, devenu alcalin; qu'on sème différents germes et dans le premier, et dans le second; on ne tardera pas à constater que la culture est infiniment plus abondante au sein de cette humeur fermentée.

Il est aujourd'hui admis, après des discussions assez nombreuses, que les microbes quelquefois s'introduisent par les voies respiratoires; mais des obstacles multipliés tendent à restreindre la facilité de ces pénétrations. Les sinuosités, les vibrisses des fosses nasales, les qualités agglutinatives, bactéricides de l'enduit muqueux de ces cavités, l'épithélium du larynx, de la trachée, des bronches, les cils de cet épithélium, le courant aérien, des moyens à la fois

mécaniques et chimiques, la phagocytose très active dans la zone des amygdales, tous ces facteurs concourent à rendre plus rares les attaques suivies de succès. L'air qui est puisé au dehors entre chargé d'infiniment petits, tandis qu'il ressort pur : ainsi l'a proclamé Tyndall, et ceux qui venus après ont inutilement recherché des parasites dans l'expiration des tuberculeux, comme Grancher, Charrin, ou dans celle de l'homme sain, à l'exemple de Straus et Wurtz, etc., n'ont fait que confirmer cette importante notion. D'ailleurs, le rôle de ces fosses nasales est mis en évidence par la fréquence relative des angines, des bronchites, chez ceux qui, pendant le sommeil surtout, respirent par la bouche.

Ces cavités, le nez, la bouche, le pharynx conduisent à l'arbre aérien ou au tube digestif, c'est dire qu'elle permet à nombre de microbes de s'introduire plus avant: transportés en quelque sorte avec les gaz atmosphériques, ou fixés sur les aliments, sur les solides, sur les liquides, sur les objets de toilette, sur les ustensiles de cuisine, sur tout ce qui peut venir au contact de la muqueuse buccale, etc., ces microbes pénètrent de préférence par le canal intestinal.

Dès leur entrée, dès leur arrivée dans ce long tractus, ils subissent les effets de la salive, humeur que de nombreux auteurs considèrent comme parfaitement impropre à atténuer les parasites variés qu'elle renferme. Sans doute, ces parasites appartiennent à des espèces multiples; mais, à l'état normal, ces espèces trouvent dans cette salive un milieu qui les laisse exister, sans aller jusqu'à faciliter une reproduction rapide, un fonctionnement actif. S'il en était autrement, nous serions sans cesse en butte aux attaques des pneumocoques, des streptocoques, des staphylocoques, etc.; nous serions constamment sous le coup de ces affections isolées ou combinées. Or, le plus habituellement, il n'en est rien: en général, il est même nécessaire de pratiquer et cultures et passages pour obtenir des types virulents. Aussi sommes-nous portés à attribuer à ces sécrétions, à l'exemple de Sanarelli, quelques qualités nuisibles aux agents pathogènes, qualités évidemment relatives qui n'ont rien de comparable aux attributs du bichlorure de mercure. A vrai dire, si ces humeurs étaient antiseptiques au degré de ces sels de mercure, nos tissus seraient les premiers à en subir les conséquences. — Hugenschmidt fait intervenir les qualités chimiotactiques des liquides buccaux.

Au niveau des amygdales, les germes plus qu'ailleurs peut-être font effort pour pénétrer dans la circulation; divers médecins, en Angleterre principalement, estiment que les maladies infectieuses rencontrent là une porte qu'elles parviennent à forcer; quelques virus même s'installeraient dans ces organes, faisant de ces amygdales le siège, l'habitat, d'où partiraient, comme dans la diphtérie, les poisons microbiens; ces poisons se rendent aux centres nerveux, au rein, à l'intestin, au foie, au cœur, pour créer la fièvre, l'albuminurie, l'entérite, une série de symptômes ou de lésions.

D'innombrables phagocytes veillent heureusement autour de ce point vulnérable; Rüffer les a saisis, les a fixés dans leurs phases de combat, comme il les a saisis, fixés dans toute la longueur du conduit alimentaire, toujours plus abondants, plus vivaces dans les sphères lymphoïdes.

Cette défense n'exclut pas l'intervention du mucus qui par ses propriétés agglutinatives maintient les ferments figurés à la surface, tandis qu'il les détériore par ses vertus bactéricides. — Sur tout le trajet de l'œsophage, une pareille protection, associée à l'épithélium assez épais dans ce canal, rend les inoculations positives très rares dans cette partie des voies digestives.

Dans l'estomac, les processus toxiques, ou plutôt chimiques, passent au premier rang. Peut-être, cependant, a-t-on exagéré le rôle de l'acide chlorhydrique, bien qu'il soit difficile d'apprécier, *in vitro*, la part d'un principe qui, dans l'organisme, se trouve associé à une série d'éléments variés. Il n'en demeure pas moins établi que l'intégrité fonctionnelle de cette muqueuse gastrique conserve son importance; si cette intégrité fléchit, l'infection devient plus fréquente; d'un autre côté, l'expérimentation enseigne que, pour favoriser l'évolution d'un virus, il est bon d'alcaliniser les sucs stomacaux.

La bile, elle aussi, étudiée isolément, apparaît douée de qualités antiseptiques médiocres; Charrin, Roger, Bufalini, Gley, Lambling, etc., ont établi le fait. Pourtant, la clinique proclame que les fermentations putrides s'accroissent chez les ictériques.

Il est, du reste, permis d'appliquer à cette sécrétion, comme à celle du pancréas, des glandes de Brunner, de Lieberkuhn, les remarques formulées à propos des produits de l'estomac; il est clair que, dans le tube digestif, une foule d'associations, de combinaisons, de dédoublements, de décompositions peuvent se réaliser; ces opérations font absolument défaut, quand on agit extérieurement, dans un ballon, dans un tube de culture. Il convient, en outre, de remarquer que les canaux biliaires amènent dans l'intestin, près de l'origine de l'iléon, un volume d'eau considérable; cette eau entraîne mécaniquement d'énormes proportions de bactéries. Il n'est que juste de compter avec ce mouvement d'expulsion que les purgatifs accentuent notablement, ainsi que l'ont prouvé Gilbert et Dominici.

Cette protection, d'essence physique, est encore plus accentuée lorsqu'on prend en considération les voies d'excrétion de telle ou telle glande. — Que la salive cesse de balayer le canal de Sténon, que la bouche, que le cholédoque, que le conduit de Wirsung, que les uretères soient desséchés, des parotidites, des angiocholites, les infections du pancréas, du rein, par une sorte d'ascension, ne tarderont pas, le plus souvent, à se manifester.

Dans l'intestin, les microbes rencontrent des principes plus ou moins nuisibles, des corps ammoniacaux, de l'hydrogène sulfuré, des acides gras, de l'indol, du scatol, du phénol, des composés aromatiques: l'oxygène fait défaut pour les aérobies; la concurrence vitale, les toxines fabriquées par une série de ferments putrides, tous ces facteurs, d'autres avec eux, constituent pour les germes des conditions médiocrement favorables.

Aussi, le plus ordinairement, ces germes n'ont pas la vigueur nécessaire pour s'échapper, pour franchir les parois, pour pénétrer dans le milieu clos, dans le milieu intérieur. Ce passage s'effectue, en dehors des instants de l'agonie, quand des accidents, des intoxications, des modifications diverses, telles que la congestion, l'étranglement, les ulcérations, etc., viennent à se réaliser : Ettlinger, Sittmann, Beco, Wurtz, Phulpin, Achard, Charrin, etc. l'ont démontré.

Cependant, moins rarement qu'on ne l'a cru, la loi de Pasteur, qui proclame stériles le sang, les viscères profonds, subit des exceptions; au moment de la digestion, d'après Desoubry et Porcher contredits par Neisser, sous l'influence des oscillations thermiques, des fatigues légères, des privations, des commotions nerveuses, etc., les agents pathogènes s'introduisent dans la circulation.

Lorsque les défenses, que la nature a placées au voisinage des portes d'entrée le plus habituellement suivies par les parasites, ont été insuffisantes, lorsque ces parasites, en dépit des protections situées au niveau de la peau, des voies génito-

urinaires, de l'appareil respiratoire, du tube digestif, ont pénétré dans l'intimité des tissus, ces tissus sont-ils à cette période livrés à ces ennemis venus du dehors, sans possibilité de résistance?

Il est heureusement permis de répondre que ces tissus ne sont pas dépourvus de tout moyen d'action. Pour s'en convaincre, il suffit de constater combien le contenu vasculaire est peu hospitalier pour les bactéries; ces bactéries, sauf aux heures finales, ne trouvent pas dans ce contenu, du moins le plus souvent, des conditions facilitant leur pullulation, leur fonctionnement; elles passent; elles gagnent promptement la rate, la moelle des os; elles ne s'installent pas dans les vaisseaux.

L'acide carbonique des veines nuit aux aérobies, l'oxygène des artères aux anaérobies; le sérum renferme des albumines plutôt hostiles à l'évolution des microbes; la pression, la vitesse, le mouvement interviennent dans des proportions minimes, quoique réelles; les leucocytes exercent une phagocytose d'autant plus active que sous l'influence des autres facteurs les infiniment petits ont déjà subi un affaiblissement marqué.

Launder-Brunton, Maragliano, etc., ont vu l'état bactéricide osciller avec les proportions des sels, du chlorure de sodium en particulier. Fodor a soutenu que l'alcalinité du sang joue un rôle notable; il a conseillé l'usage du bicarbonate de soude; Calabrese a insisté sur cette donnée : peut-être faut-il tenir compte de cette notion pour interpréter quelques-uns des effets des sérums, surtout des sérums artificiels. — Je suis convaincu du rôle de la minéralisation des tissus : les conceptions de Gaube, du Gers, les remarquables travaux de Bertrand sur la constitution des ferments oxydants, principes qui apparaissent comme des composés à base minérale, manganèse ou autre corps, sont des plus suggestifs.

Dans ces derniers temps, j'ai poursuivi, avec Cassin, des expériences qui ont mis en lumière l'efficacité de différents sels, dans une certaine mesure toutefois, au cours de la lutte contre l'infection. Fréquemment, nous avons vu ces sels retarder la mort des animaux inoculés à l'aide du bacille pyocyanique, ou intoxiqués par ses toxines comme par celles de la diphtérie. Les résultats complètement heureux, les guérisons se sont montrés rares; on ne les a enregistrés que dans les cas où on a employé un virus peu énergique: en revanche, il est plus commun de voir des lapins, des cobayes résister durant deux, quatre, six jours quand ils ont reçu ces sérums artificiels, alors que les témoins succombent en vingt-quatre heures.

Pour moi, je pense qu'il convient d'admettre ces données, en les rapprochant, dans leurs grandes lignes tout au moins, des faits avancés par Chéron, de Fleury, Hutinel, etc., etc.; je crois à l'utilité de ces composés ou plutôt à celle de leurs attributs, aussi bien qu'à l'efficacité des liquides puisés chez les êtres immunisés; les différences se traduisent avant tout par la rapidité, par l'intensité des résultats.

Les mécanismes mis en jeu par ces produits si divers pour assurer la défense offrent, à plusieurs points de vue, et des analogies et des différences. Tous stimulent la vitalité cellulaire; tous incitent le système nerveux, s'opposent à la paralysie des centres dilatateurs, à la généralisation du mal, etc.: j'estime l'avoir prouvé, avec le professeur Bouchard, à propos des principes empruntés aux vaccinés; j'estime que nous avons, à cet égard, remplacé des affirmations par des notions positives, notions que Denys, grâce à des expériences de premier ordre, a placées hors de contestation. — Ces incitations du névraxe agissent sur les

vaso-moteurs, partant sur la répartition des plasmas, des sérosités nuisibles aux parasites ou à leurs produits, comme aussi sur celle des hématies, des leucocytes défenseurs; il y a là des antagonismes physiologiques plutôt que des neutralisations chimiques. On comprend, dès lors, pourquoi ces produits qui élargissent les capillaires, rendant aisée la sortie des éléments solubles ou figurés chargés de la protection, se révèlent utiles à l'économie.

Les ressemblances cessent évidemment d'exister, lorsqu'on envisage les modifications réalisées vis-à-vis des germes ou de leurs sécrétions; si, pour une part, ces composés artificiels sont microbicides ou antitoxiques, ceux qui dérivent des réfractaires jouissent de ces qualités, des premières ou des secondes, ou des unes et des autres, à un degré tout spécial infiniment plus élevé.

Il y a autre chose. — En premier lieu, ces sels fixent certaines toxines; en second lieu, beaucoup de sécrétions microbiennes, les albumoses particulièrement, dialysent difficilement. Or, dans l'économie, je l'ai reconnu avec Cassin, à tout instant s'opèrent des phénomènes de cet ordre; des membranes, les séreuses, la plèvre, le péricarde, les synoviales, les coques cellulaires, etc., paraissent propres à remplir ces fonctions de dialyseur. Comme chacun sait que la densité, que la minéralisation d'un liquide font osciller les tensions osmotiques, les processus de cette catégorie, on comprend que l'administration de composés riches en soude, en chaux, en magnésie, en potasse, etc., puisse encore intervenir de cette façon. Or, amoindrir les effets des toxines, c'est concourir à la lutte vis-à-vis des êtres producteurs de ces toxines.

Kitasato, Weyl, d'autres avec eux, ont vu que l'addition soit d'éléments minéraux, soit des réducteurs, des oxydants, de l'urée, avaient une action marquée sur la multiplication des agents pathogènes. C'est, en partie, aux proportions si variables de ces substances dans les organes que des auteurs ont rapporté les dissemblances morphologiques ou fonctionnelles d'une bactérie, suivant qu'on la colore, avec Cardarelli, dans le foie, le rein, la rate, le muscle, suivant qu'on la cultive, avec Bitter, Duclert, Charrin, dans des bouillons préparés isolément avec l'un ou l'autre de ces organes : telle mucorinée, avide de glycogène, pullule de préférence dans le parenchyme hépatique; tel bacille, qui se nourrit spécialement de protéines, de peptones, habite principalement les zones spléniques ou glomérulaires.

A la vérité, on retrouve disséminées çà et là les protéides défensives, les albumoses antitoxiques de Hankin, principes particulièrement abondants dans le milieu splénique; il est même établi que ces corps ne sont pas étrangers à la genèse des conditions relativement peu hospitalières que les infiniment petits rencontrent dans les sérosités, le mucus, le lait, les larmes, les sécrétions glandulaires, etc. Néanmoins, ces composés ne sont pas les seuls: que le diabète fasse prédominer le sucre, les acides gras, aussitôt dans la bouche, sur la peau, dans les poumons, la flore parasitaire entre en évolution; ces modifications interviennent plutôt en affaiblissant la résistance des éléments anatomiques qu'en exaltant la virulence.

Ces protections tiennent à la minéralisation des organes, à l'oxygène, à l'acide carbonique des humeurs, aux matières bactéricides ou antitoxiques que la nature crée, que la vaccination développe, comme elle développe la phagocytose: ces protections relèvent du défaut d'alcalinité, des variations de composition des tissus, de leurs oscillations thermiques, de l'agitation du sang, de la lumière qui agit et sur nos cellules pour les fortifier, et sur les germes de nos

revêtements externes pour les atténuer. Or, à ces protections s'ajoutent quelques autres défenses, à la vérité moins constantes, moins primordiales.

Le froid permet à certains animaux de résister au charbon, à différents assaillants. — Chez les oiseaux, la chaleur remplit cet office, et même, chez l'homme, pour Rickhert, Löwy, Maurel, Nebelthau, une fièvre légère serait utile; Cheinisse a publié sur ce sujet d'intéressantes expériences.

L'épuisement alimentaire entre en ligne de compte dans les expériences faites *in vitro*; cet épuisement est exceptionnel dans l'économie, où tout se renouvelle, en dépit de l'inappétence; l'influence des matières empêchantes prédomine. D'ailleurs, invoquer cette défense, c'est supposer que l'ennemi est parvenu à se multiplier, à fonctionner, malgré les obstacles placés aux portes d'entrée, malgré les conditions défavorables qui font que le plus souvent les microbes qui s'aventurent dans l'intimité des viscères ne réussissent pas à se développer.

Dans ces conditions, de la vie même de ces agents dérive, pour l'économie, une nouvelle protection, qui n'est autre que l'action nocive pour leur activité de leurs propres sécrétions : quand l'hématozoaire a rempli la circulation de ses produits, sa virulence fléchit, il est contraint de se réfugier dans la rate. Ce qui se passe *in vitro*, à cet égard, se passe également dans l'organisme.

On a dit encore, avec Bonaduce, Birmer, etc., que l'accoutumance, que l'insensibilité aux toxines étaient une garantie de notre résistance. La chose, à coup sûr, dans quelques cas est possible; toutefois, il convient de reconnaître que cette accoutumance est une défense de second plan; elle n'entre en scène qu'au moment où ces toxines existent, au moment où l'ennemi a évolué. — On peut en dire autant de l'électricité que quelques auteurs ont invoquée, en rappelant, d'une part, que dans l'intimité des tissus existent une série de courants, en remarquant, d'autre part, que Smirnow, Kruger, d'Arsonval, Charrin, Bonome, Viola, Casciani, Dubois, etc., ont altéré quelques produits bacillaires à l'aide de ce fluide.

A cette heure critique, heureusement, des moyens divers sont mis en œuvre par l'économie pour lutter.

Au premier rang sont les procédés d'élimination. Par le rein, par l'intestin, par la peau, par le poumon pour les éléments volatils, par toutes les glandes, cette économie se débarrasse des substances toxiques fabriquées par les bactéries; plusieurs de ces bactéries disparaissent avec leurs sécrétions, en suivant ces voies d'épuration; de ce chef, la quantité, facteur important, diminue; la phagocytose trouve là un auxiliaire, comme elle en trouve dans l'épuisement rapide de ces êtres microscopiques.

D'autres viscères, le corps thyroïde, le foie, les capsules surrénales, atténuent les effets nuisibles des poisons bactériens; en dehors des résultats réalisés par les combinaisons, les dédoublements, les hydratations, métamorphoses qui s opèrent dans les actes intimes de la nutrition, ces viscères complètent l'œuvre des humeurs antitoxiques.

Il existe même, pour des infections localisées dans des sphères spéciales, des tissus particuliers doués de qualités pour ainsi dire spécifiques nécessitées par ces localisations; c'est le cas de la muqueuse intestinale, dont je viens de mettre en évidence les fonctions en quelque sorte antitoxiques, fonctions dont le grand nombre des maladies à foyer digestif fait saisir l'importance.

On sait qu'une foule de corps, qui paraissent très toxiques quand on les introduit par les veines ou la peau, perdent, en partie, cette toxicité, si on les

fait pénétrer par le tube digestif. — En 1887, Charrin a prouvé que les sécrétions du bacille pyocyanique obéissent à cette loi; cette démonstration a été, depuis lors, réalisée pour différentes toxines, pour celles de la diphtérie, du tétanos, par exemple. A l'aide d'une série d'expériences poursuivies au laboratoire du professeur Bouchard, qui des premiers a vu l'innocuité relative des produits cholériques déposés dans le conduit alimentaire, Charrin et Cassin se sont efforcés de mettre en évidence les raisons propres à expliquer ces phénomènes.

On rend malade, on tue en injectant dans la circulation des doses toxiques égales à 5, 10, 15; on provoque des désordres le plus souvent inappréciables en administrant par la bouche 20, 30, 50 de ces mêmes cultures débarrassées, par la chaleur ou la filtration, des microbes vivants. On obtient des résultats identiques soit lorsque au préalable on alcalinise l'estomac, soit lorsqu'on dépose ces principes stérilisés directement dans l'iléon, en évitant le passage par cette cavité gastrique; on ne saurait donc mettre en cause les sucs qu'elle contient.

On ne saurait, d'autre part, incriminer exclusivement le contenu, ferments, sécrétions, etc., du canal alimentaire, attendu que les effets sont sensiblement égaux, quand on a eu soin de balayer, pour ainsi dire, ce contenu; son intervention possible ne peut tout expliquer; à la vérité, il se renouvelle, et on doit tenir compte des changements imposés par les attributs digestifs de ces liquides dans le cas où ils sont en suffisante abondance. — D'un autre côté, en emprisonnant environ 15 à 25$^{cc}$ de toxines dans une anse de 50 centimètres de long, entre deux ligatures, on s'assure que cette dose, au moins en apparence, a disparu soit en partie, soit parfois en totalité, au bout de quelques heures. Or dans ces conditions, les dispositions anatomiques conduisent à invoquer l'intervention du foie ou celle de la paroi intestinale.

Il est certain, comme le fait a été établi en 1888, que vis-à-vis de ces composés pyocyaniques, surtout vis-à-vis de ceux que l'alcool dissout, le tissu hépatique exerce, dans des circonstances spéciales, une protection relative. Si, par exemple, on injecte rapidement, en une fois, par la veine porte ou par celle de l'oreille, des quantités considérables capables de tuer en quelques heures, on note des phénomènes immédiats plus graves, dans la majorité des cas, chez les animaux qui ont reçu ces quantités par la circulation générale; néanmoins, chez les premiers comme chez les seconds, ces désordres sont importants; tous ces lapins succombent à peu de distance les uns des autres.

Ces différences diminuent au point de disparaître, si on vient à procéder différemment; en tout cas, la protection du foie est absolument insuffisante pour expliquer l'immunité observée. Bien entendu, dans ces injections intra-portales, on tient compte de la durée, de la lenteur de la pénétration, des volumes, etc.

On arrive donc à faire jouer forcément un rôle à la paroi intestinale.

D'ailleurs, si on altère la couche superficielle de cette paroi par le curettage, par la chaleur sèche ou humide à 65-70°, par un courant d'eau, par du tannin, de l'iode, etc., en ayant soin de laver tout de suite après, on reconnaît que la même quantité de toxine introduite dans des anses d'égale longueur tue et plus rapidement et autrement.

Déjà, Stich, Ribbert, Charrin, Fermi, Pernossi, Denys, Répin, Queirolo, etc., plus récemment Tedeschi qui s'est servi de l'abrine, Alesso Pietri qui a utilisé la toxine diphtérique, ont invoqué ce rôle de l'épithélium; toutefois, des expériences de ces auteurs on ne dégage pas nettement la notion d'une intervention

active de la muqueuse. On voit, par exemple, dans les faits de Queirolo, le sang, les humeurs, les urines devenir plus toxiques lorsque l'épithélium manque; mais il est permis de se demander si cet excès de toxicité est dû à ce que le poison qui vient de l'iléon n'a pas été modifié, l'agent modificateur ayant été supprimé, ou bien tout simplement à ce que ce poison a passé plus vite, plus abondamment dans le sang, une des barrières mécaniques étant enlevée; or, il n'est pas nécessaire de démontrer que cette couche interne nous protège mécaniquement : on le sait depuis longtemps.

Ce qu'il faut établir, c'est qu'en pathologie ces cellules se comportent comme en physiologie; nul n'ignore leur action sur les peptones, sur les graisses, notions intéressantes à rapprocher de la composition des toxines qui comportent des albumines, des éléments plus ou moins analogues aux diastases.

Les recherches poursuivies par Cassin et Charrin paraissent mettre en lumière cette fonction protectrice active. — En premier lieu, les sécrétions microbiennes sont plus toxiques quand elles pénètrent par les vaisseaux périphériques, la veine porte, la peau, que lorsqu'on les dépose dans l'intestin, même en tenant compte des volumes, aussi bien que des lenteurs de pénétration; en second lieu, la protection hépatique est insuffisante pour expliquer ces faits; en troisième lieu, les accidents sont plus rapides, les lésions varient, lorsque ces toxines arrivent au foie après avoir traversé un intestin dépourvu de sa couche interne, notion propre à établir qu'il n'y a pas là simplement un passage devenu plus aisé par suite d'une diminution d'épaisseur de la paroi à franchir; en quatrième lieu, on vaccine assez facilement — à la condition d'observer une technique spéciale — en injectant ces produits bacillaires par la peau, la veine porte, la veine périphérique, en introduisant le sérum de sujets qui, quelque temps avant, ont reçu ces mêmes produits par ces mêmes voies; on vaccine, au contraire, rarement, plus difficilement, en déposant quelques-uns de ces composés dans l'intestin ou en utilisant le sang, le sérum des lapins qui les ont ingérés; on est donc conduit à penser que ces produits, au contact de la couche interne, follicules clos, surtout épithélium, se modifient physiologiquement.

Ces derniers résultats, en raison de l'infime quantité nécessaire, d'après le professeur Bouchard, pour accroître la résistance, ne sont pas en faveur de l'opinion soutenue pour l'abrine et la ricine, du moins en faveur de l'application de cette opinion aux travaux de Charrin et Cassin. Il n'est pas facile d'admettre pour ces produits pyocyaniques, dont, il est vrai, certaines parties dialysent mal, qu'il s'agisse uniquement d'une simple lenteur de dialyse; on devrait alors immuniser plus énergiquement; il suffirait d'attendre durant quelques heures, quelques jours.

Dans le mécanisme intime de ces phénomènes, divers processus, la dialyse, des lenteurs, des difficultés d'absorption, la rétention, la fixation de ces toxines, la combinaison de ces procédés, etc., peuvent intervenir; en tout cas, la couche interne de l'intestin exerce vis-à-vis de certains poisons microbiens une protection active, en dehors d'un rôle passif que nul ne conteste, en dehors de l'élimination simple appliquée par Répin ou Ransom au poison tétanique.

La voie digestive est la voie naturelle de pénétration d'une foule de poisons; l'étendue de son épithélium est considérable; le péristaltisme place ces poisons en présence de zones successives de sa muqueuse, toutes considérations qui font concevoir l'importance de cette propriété défensive. Il faut, à ce titre,

considérer ces cellules intestinales comme des cellules glandulaires, comme des cellules physiologiques, comme celles du foie, par exemple; leur dégénérescence, suivant Klemperer, leur nécrose ont en matière de pathologie de graves conséquences. — Le séjour des toxines au contact de cet intestin lavé avec soin, ou même non lavé, peut les modifier; dans ces conditions les parties spécifiques, vaccinantes ou morbifiques, demeurent parfois plus ou moins longtemps dans le protoplasma des cellules.

Quelques-uns de ces effets dépendent de la nature colloïde des principes qui par suite de leur composition se trouvent retenus pendant un temps, il est vrai, variable, comme le prouve l'analyse des changements intimes; cette muqueuse agit sur les albumines bactériennes aussi bien que sur les protéines alimentaires qui, peptones en deçà, ne le sont plus au delà; de récentes expériences de Charrin, Cassin et de Nittis tendent à mettre en évidence l'existence dans cet épithélium de corps antitoxiques. En somme, le foie intervient pour modifier les poisons bacillaires solubles dans l'alcool, plus ou moins alcaloïdiques; l'intestin, de son côté, exerce son action sur les principes microbiens albumosiques.

Cette fonction est d'autant plus importante que l'intoxication, on le sait, favorise l'infection; le professeur Bouchard, en particulier, a établi que les toxiques nés dans le tube digestif hâtent l'évolution des pyogènes. Il en résulte que cet épithélium protège l'économie soit en transformant les toxines des agents pathogènes qui sécrètent dans la cavité de l'iléon, soit en métamorphosant les substances nuisibles issues de la vie des ferments putrides, substances qui, résorbées sans avoir subi de modification, pourraient faire naître une affection de nature infectieuse; peut-être même cet épithélium est-il capable d'avoir une action sur des composés empruntés au monde extérieur. En tout cas, ces observations nouvelles mettent en lumière, une fois encore, et les obstacles que rencontrent, au niveau des portes d'entrée, les ennemis de l'organisme, et la portée des processus antitoxiques, processus dont l'histoire est si récente.

En réalité, tout microbe qui part des milieux ambiants pour aller attaquer les tissus, pour s'introduire dans les viscères, pour créer la maladie, se heurte successivement à différents groupes de défense, qui correspondent aux diverses phases de cette attaque.

En premier lieu, ce microbe éprouve l'influence débilitante des agents atmosphériques, plus spécialement de l'oxygène, de la température, de la lumière; il atteint les revêtements cutanés ou muqueux à un instant où il est déjà frappé. Au niveau de ces surfaces il subit le contact des acides gras s'il est placé sur la peau, celui du mucus s'il s'introduit dans les voies respiratoires, celui des sécrétions vaginales, de l'urine s'il pénètre par l'appareil génito-urinaire; ce parasite, cet agent pathogène est soumis à l'action de la salive, de l'acide chlorhydrique, de la bile, des sucs intestinaux, des produits pancréatiques, des composés aromatiques, ammoniacaux, sulfurés, des toxines, des ferments putrides, des gaz hydrogénés, s'il entre dans le tube digestif, s'il choisit le chemin le plus fréquemment suivi, mais aussi un des mieux gardés. Ces principes l'affaiblissent, le rendent impropre à franchir la barrière épithéliale qui le sépare de la circulation; si quelques unités parviennent à passer, les phagocytes les englobent, les plasmas les anéantissent.

En raison de leur nombre, de leur vigueur, en raison des variations de la

protection, variations obéissant, pour une part, aux oscillations du système nerveux, les assaillants réussissent quelquefois à se glisser dans les vaisseaux. — Là, une troisième catégorie d'obstacles se dresse devant eux.

Les humeurs, le sang, les sérosités, les sécrétions, les produits pathologiques, le pus, par exemple, constituent des milieux médiocrement favorables aux germes. Dans la circulation générale, le mouvement, la pression, l'alcalinité, les qualités microbicides du sérum, les attributs phagocytaires des leucocytes, l'oxygène des artères pour les anaérobies, l'acide carbonique des veines pour les aérobies, tous ces éléments, d'autres encore, les obligent à se réfugier dans la profondeur des viscères.

Au sein de ces viscères existent des protéides défensives, des albumoses antitoxiques, protéides, albumoses dont l'abondance change d'un tissu à l'autre, comme change la teneur en sels, en aliments réservés aux infiniment petits, en réducteurs, en oxydants, etc.; ces différences impliquent de grandes inégalités dans l'évolution suivant le siège du virus.

Si d'un parenchyme au parenchyme voisin on voit varier les procédés, les facteurs de la résistance, à plus forte raison observe-t-on ces variations quand on passe d'une espèce animale à une nouvelle. C'est ainsi que de basses températures sont une garantie pour les batraciens; une chaleur de 40, 42 permet aux oiseaux de résister; l'hyperthermie de la fièvre, en particulier, d'après Cheinisse, interviendrait dans un sens analogue.

En dépit de ces défenses, le mal quelquefois se développe; les bactéries se multiplient, fabriquent leurs poisons morbifiques : même à cette période, l'économie sait mettre en jeu des procédés d'un autre ordre, jusqu'alors tenus en réserve. Elle ouvre largement les voies d'élimination; à l'aide du rein, de l'intestin, des glandes de la peau, du poumon, elle entraîne au dehors de grosses quantités de ces poisons morbifiques, mélangés à l'urine, au contenu du tube digestif, à la sueur, à l'air expiré. Elle modifie une partie de ces composés bactériens nuisibles par la dialyse, par des combinaisons, par des dédoublements, par le fonctionnement du foie, des capsules surrénales, des épithéliums, etc. Si l'affection se déroule dans une zone spéciale, dans le canal alimentaire par exemple, la muqueuse ralentit l'absorption, métamorphose les albumines offensives, tandis que le parenchyme hépatique amoindrit les attributs des éléments solubles dans l'alcool, moins éloignés que ces albumines offensives des corps alcaloïdiques.

A mesure que le mal évolue, les toxines défavorables à nos propres cellules parfois s'accumulent au point de nuire aux parasites qui les ont engendrées; le phénomène se réalise de temps à autre dans des foyers enkystés. Parfois aussi prend naissance une sorte d'accoutumance, d'insensibilité à ces toxines, et même après la lutte, dans le cas de survie, l'activité cellulaire répare le mal dans la mesure du possible.

Mais les protections les plus efficaces, aux heures de lutte intense, proviennent des modifications rapides imposées soit aux humeurs, soit aux cellules. On ne tarde pas, en effet, à constater l'apparition d'un état bactéricide ou antitoxique; cet état n'est autre chose que le résultat des changements nutritifs provoqués dans les tissus par les sécrétions des agents pathogènes : c'est un début de vaccination, ainsi que l'a clairement établi le professeur Bouchard. En s'accentuant de jour en jour, il met obstacle à la pullulation des infiniment petits; il atténue la toxicité de leurs produits; partant, il fait fléchir et la quan-

tité et la qualité des substances morbifiques directes ou indirectes : c'est là le principal adjuvant de la guérison.

En définitive, l'organisme possède toute une série de défenses physiques, mécaniques, anatomiques, toute une catégorie de défenses chimiques, toxiques, tout un groupe de défenses psychiques; il possède des défenses extérieures, des défenses intérieures, des défenses placées au niveau des portes d'entrée, des défenses situées plus profondément; il possède des défenses fixes tels que les épithéliums, des défenses variables, mobiles, tels que les plasmas, les cellules migratrices, plasmas ou cellules que le système nerveux, à l'aide des vaso-moteurs, conduit sur le point envahi par les parasites pour soutenir les éléments de la région attaquée qui entrent en prolifération.

Ces défenses sont tout d'abord dirigées contre les microbes eux-mêmes; elles sont passives, à l'exemple des barrières, des revêtements cutanés ou muqueux; elles deviennent actives, si ces barrières sont insuffisantes; elles s'adressent aux fonctions de ces microbes; elles visent aussi leur pullulation, leur activité, attendu que le danger est conséquence soit de la quantité, soit de la qualité des virus. — Ces défenses sont également dirigées contre les sécrétions de ces infiniment petits; elles s'efforcent d'en purger les tissus, en les conduisant à l'extérieur, en les brûlant, en les métamorphosant; même au dehors de l'économie, ces sécrétions subissent l'influence de la température, de la lumière, etc.

En général, les procédés utilisés pour atteindre les bactéries vivantes sont ceux que l'économie met en jeu dans les premières périodes de l'attaque; en revanche, les moyens destinés à agir sur les toxines n'entrent le plus souvent en scène qu'aux heures avancées de la lutte.

Ces divers modes de protection se modifient suivant la nature de l'agent, figuré ou soluble, plus particulièrement en cause à l'instant où l'organisme les appelle à son secours; ils sont en quelque sorte rangés en série; ils forment un ensemble de bataillons différents placés les uns derrière les autres. A mesure que l'assaillant culbute ceux qui sont en avant, il rencontre de nouveaux adversaires, dont la manière de résister est en rapport avec les changements apportés dans la tactique; là comme ailleurs la victoire appartient à ceux qui résistent le plus longtemps.

Cette variété dans le nombre, dans la qualité, dans la disposition des défenses permet de comprendre pourquoi l'économie fait face à tant d'ennemis.

[*A. CHARRIN.*]

# CHAPITRE III

## CONDITIONS PROPRES A FAVORISER LES RÉACTIONS DUES AUX MICROBES — AGENTS OU CAUSES CAPABLES DE PROVOQUER L'ÉVOLUTION DES BACTÉRIES

Opinion des premières heures de la bactériologie. — Puissance du microbe considéré isolément. — Quantité, qualité du virus. — Fréquence de la nécessité de l'intervention du terrain. — Rôle de l'hérédité, de l'âge, de la croissance, de la soif, de la faim, de l'inanition, du surmenage. — Diminution de l'alcalinité des humeurs. — Affaiblissement de l'action microbicide. — Rôle des chocs, du traumatisme. — Détériorations des cellules chargées de lutter. — Influence des intoxications externes, des auto-intoxications, des infections, des maladies générales, des diathèses, des maladies locales, des affections viscérales. — Altérations cellulaires, perturbations humorales, processus toxiques, réactions nerveuses, etc., envisagés comme les principales causes permettant aux virus de faire naître dans l'organisme une série de réactions anatomiques, fonctionnelles, etc.

En dépit du nombre, de la variété, de la disposition successive des moyens de défense de l'organisme, les agents infectieux parviennent parfois à vaincre ces résistances, à imposer, grâce à leurs toxines, aux cellules de l'économie une série de réactions anatomiques, physiologiques ou chimiques, autrement dit une foule de changements concernant leur structure, leur fonctionnement, leurs sécrétions.

Les conditions propres à assurer la réalisation de ces réactions dépendent soit du virus, soit du terrain, qui n'est autre que l'ensemble de ces cellules de l'économie.

Aux premières heures de la bactériologie on a supposé que le microbe assurait à lui seul sa victoire : à ce point de vue, comme à bien d'autres, la part de l'organisme n'a pas tardé à apparaître, surtout en présence des germes peu spécifiques, en face de ceux qui, à l'inverse des bacilles du charbon, de la morve, etc., causent les affections de tous les jours.

Chauveau, Watson-Cheyne ont même établi que ce virus devait avoir une qualité première, celle de l'abondance, prouvant ainsi qu'il n'est pas exact de proclamer que, pour ces principes virulents, à l'inverse des éléments venimeux, la dose est sans importance. Le professeur Bouchard est allé plus loin, en faisant connaître que l'intensité des réactions fonctionnelles ou histologiques, c'est-à-dire des symptômes, des lésions, est directement proportionnelle aux quantités inoculées.

Mais, dans la majorité des cas, on constate que les bactéries sont peu actives, que leur force est plutôt apparente, qu'elle tient à la faiblesse de l'économie, modifiée par une foule de facteurs.

Au premier rang de ces facteurs prend place l'hérédité. — Le rejeton reçoit des ascendants une nutrition donnée, qui, d'après Gautier, Ruckert, Zoja, etc., tient, dans des proportions sensiblement égales, et de l'élément mâle et de l'élément femelle; ses cellules ne sont que des divisions de l'ovule uni au spermatozoïde; chacune de ces divisions se conduit à la manière du tout, est

contractile, irritable comme lui, absorbe les aliments, les métamorphose, les rejette à sa façon, autrement dit à la façon de cet élément femelle marié à cet élément mâle; il en résulte que ces divisions, qui ne sont autres que les nouveaux organites dont l'ensemble constitue l'être qui va poursuivre sa formation, auront le type nutritif des générateurs; or, comme les plasmas sont sous la dépendance de ce type, leur composition se rapprochera de celle de ces générateurs. En somme, de par cette hérédité, les bactéries rencontreront dans la descendance des milieux favorables ou hostiles, des tissus faciles à envahir ou singulièrement résistants. — Ces données mettent en lumière le rôle des races, des familles, des espèces, du moins, dans quelque mesure.

D'ailleurs, le processus héréditaire prête à d'autres considérations. — Une mère est en proie à l'infection; au travers du placenta, surtout si la barrière n'est pas normale, des bacilles passeront, contaminant directement l'embryon. Si ces bacilles ne franchissent pas ce placenta, les toxines le traversent. Or, dans ces conditions, comme je l'ai prouvé avec Nobécourt(1), ces toxines font chez le rejeton ce qu'elles font chez le père ou la mère; elles entravent la nutrition, l'accroissement; elles favorisent la désassimilation; elles peuvent, d'autre part, remonter du fœtus à la génératrice, vaccinant parfois cette génératrice, livrant l'énigme des immunisations maternelles sans accident spécifique. — Lorsque ces composés microbiens ont depuis longtemps disparu, ce qui se transmet ce n'est plus un poison qui n'existe plus, c'est l'attribut cellulaire qu'il a fait naître, ce sont des vices de fonctionnement ou de structure engendrés par ce poison; j'ai placé, avec Gley(2), ces données hors de doute. C'est ainsi que ce grand facteur étiologique, l'hérédité, rend plus aisées, plus fréquentes les réactions tant anatomiques que physiologiques que provoquent les sécrétions bactériennes.

Tous les éléments capables de troubler la vie des tissus conduisent à de semblables résultats. Parmi eux, il est juste de signaler la croissance, l'âge, qui changent, qui souvent abaissent la minéralisation, qui partant affaiblissent l'état bactéricide, à la manière de la soif, de la faim, de l'inanition, des fatigues, d'après les expériences d'Alessi, de Feser, de Canalis et Morpurgo, de Cohnstein, de Ceni; parmi ces éléments, il est aussi permis de ranger, avec Charrin et Roger(3), le surmenage qui, en affaiblissant l'alcalinité des humeurs par une production exagérée d'acides, suivant Fodor, Moscatelli, Colosanti, aboutit à la diminution des réactions nuisibles aux parasites. — Si les ferments, du moins les oxydants, ne sont autre chose que des sortes de sels où l'albumine joue le rôle de l'acide, tandis que le manganèse ou un autre produit de cet ordre tient la place de la base, si l'activité de ces ferments est proportionnelle à ce dernier principe, on conçoit, en s'appuyant sur ces notions que nous devons à Bertrand, une nouvelle série de phénomènes en rapport avec les oscillations de ces substances minérales si importantes à la résistance organique.

Les agents atmosphériques, des températures excessives, la sécheresse, l'humidité, l'oxygène lui-même, ou encore l'ozone, la lumière, tous ces agents, par des applications trop intenses, trop prolongées, sont propres à restreindre l'énergie, la résistance, les mouvements cellulaires, etc.

Le traumatisme, les atteintes d'ordre physique, en dilacérant, en détériorant

(1) *Arch. phys.*, janvier 1896.
(2) Idem.
(3) *Soc. biol.*, 1889.

les muscles, la peau, les viscères, dilacèrent, détériorent les éléments chargés de lutter. — Quand ils dérivent du domaine chimique, ces processus sont, en général, beaucoup plus graves, en partie parce qu'ils sont moins localisés. C'est là le secret de l'influence des intoxications, qu'elles proviennent du monde extérieur, à l'exemple de celles qui sont dues au plomb, à l'alcool, au mercure, qu'elles découlent de nos viscères ou de l'ensemble des organites; il est facile de citer des exemples, en rappelant des cas de potassiémie, d'extractémie, de cholestérémie, de methémoglobinhémie, d'uricémie, de lacticémie, de lipémie, d'hyperglycémie, etc., ou encore en remémorant ce qui se passe chez les brightiques, les hépatiques, les cardiaques, les goutteux, les obèses, les diabétiques, les nerveux; les centres du névraxe chez ces nerveux peuvent aussi engendrer une série de réactions par le mécanisme de l'inhibition ou de la dynamogénie. Toutes ces maladies aboutissent à la production de composés variés dans leur nature, mais qui, pour la plupart, s'opposent aux activités des tissus, plus spécialement aux énergies phagocytaires : j'ai mis avec Duclert[1] cette notion hors de contestation.

Quand il s'agit des poisons issus des infiniment petits, les désordres propres à préparer l'infection sont encore plus manifestes.

Quelques associations microbiennes se nuisent mutuellement : la bactéridie peut être atténuée par le bacille pyocyanique, le pneumocoque, le streptocoque, etc., comme Bouchard, Buchner, Pavlowsky, Wood Head, Cartwright Wood, etc., l'ont établi. Malheureusement, dans l'immense majorité des cas, ces associations se favorisent mutuellement.

Les germes des infections secondaires appartiennent, du reste, à la catégorie des agents peu différenciés; on n'y rencontre ni le bacille de la morve, ni celui du charbon, ni même celui de la tuberculose; on y trouve les parasites générateurs des suppurations, des gangrènes, des inflammations; ces parasites le plus souvent dérivent du tube digestif, des voies respiratoires ou génitales, de la surface cutanée, etc., à la suite des artérites, des angines, des ulcérations typhiques ou dysentériques, à la suite des broncho-pneumonies, des urétrites, des érythèmes, etc.

L'infection détériore les organites; on voit quelquefois ces détériorations simplement à l'œil nu, par exemple, pour les cheveux, pour l'épiderme, dans la convalescence de la fièvre typhoïde; elle désagrège les hématies, fait fléchir leur isotonie, le pouvoir bactéricide, l'activité des phagocytes, les réactions nerveuses; elle lèse le rein, le foie, les organes de la défense. Dès lors, on comprend les résultats des expériences du professeur Bouchard, de Roger, de Monti, relevant l'action d'un germe grâce à des toxines capables d'agir sur l'économie, car, si on étudie les effets de ces toxines sur les bacilles, on observe plutôt des processus d'atténuation : Guignard et Charrin l'ont vu pour la bactéridie soumise aux sécrétions du bacille pyocyanique. — Il est inutile d'insister sur l'importance croissante de ces associations, dont le rôle se fait sentir dans la tuberculose, le choléra, la diphtérie, la blennorragie, les fièvres éruptives, etc.

Du reste, en dernière analyse, les processus, capables de troubler l'anatomie, la physiologie, la chimie de l'organisme, au point de conduire à l'infection, ces processus se ramènent soit à ces mécanismes toxiques, soit aux réflexes, aux réactions nerveuses; ces réactions, en dehors des actes passagers engendrant

(1) *Soc. biol.*, 1894.

des effets inhibitoires ou excitateurs, peuvent conduire aux glycosuries, aux albuminuries dépendant du névraxe, à des variations de sécrétion du côté du rein, de l'intestin, de la peau, à des oscillations respiratoires, circulatoires, thermiques, c'est-à-dire en définitive à des changements qui touchent aux perturbations humorales. London, en irritant le sciatique, a fait fléchir l'état bactéricide; Piccinici, Grimaldi récemment ont insisté sur l'importance de l'intégrité de la moelle, quand l'économie est en face des virus.

On le voit, ce sont des anomalies dans la vie, dans les réactions anatomiques, physiologiques, chimiques des cellules, dans leur manière d'être au point de vue de leur structure, de leurs fonctions, de leurs sécrétions, qui facilitent l'avènement des microbes : ces microbes, à leur tour, vont déterminer une foule de réactions nouvelles.

# CHAPITRE IV

## LES TOXINES GÉNÉRATRICES DIRECTES OU INDIRECTES DES MODIFICATIONS CELLULAIRES DE L'INFECTION — CHANGEMENTS ANATOMIQUES OU DE STRUCTURE — LES LÉSIONS ALTÉRATIONS HUMORALES — MODIFICATIONS PASSAGÈRES MODIFICATIONS DURABLES

Théorie mécanique de l'action des bactéries. — Théorie de la consommation de l'oxygène. — Théorie de la concurrence vitale. — Insuffisance de ces théories. — Théorie chimique ou toxique; rôle des toxines. — Démonstration de cette théorie. — Urine des cholériques. — Le virus du choléra des poules. — Le virus pyocyanique. — Lésions locales. — Lésions du tissu cellulaire. — Lésions inflammatoires. — Congestion; vaso-dilatation; œdème; diapédèse; multiplication cellulaire. — Karyokinèse. — Phagocytose. — Anémies localisées; vaso-constriction. — Actions directes des germes. — Actions réflexes. — Influence des toxines. — Intervention de la chimiotaxie : chimiotaxie positive; chimiotaxie négative. — Dégénérescences. — Processus dégénératifs. — Rôle des produits microbiens; rôle des produits de l'organisme modifié dans sa nutrition, directement ou indirectement. — Changements amenant la suppuration, les transformations pigmentaire, granuleuse, muqueuse, graisseuse, nécrosique, gangréneuse. — Variations de ces changements suivant les virus, suivant les tissus, les appareils, les systèmes. — Les tumeurs. — Actions des virus au sein des viscères, dans le foie, la rate, le rein, le cœur, les vaisseaux, la peau, les séreuses, les muqueuses, les centres nerveux, etc. — Fréquence des proliférations inflammatoires dans les tissus incomplètement différenciés. — Réactions de dégénérescence plus communes dans les parenchymes élevés. — Réactions passagères. — Réactions durables. — Évolutions rapides, chroniques, progressives, intermittentes. — Guérisons complètes ou incomplètes. — Altérations humorales. — Modifications dans la constitution du sang. — Changements dans les globules, dans le sérum. — Propriétés bactéricides. — Propriétés antitoxiques. — Apparition de ces propriétés sous l'influence des réactions cellulaires mises en jeu par les bactéries ou leurs produits. — Part de l'économie dans la genèse de ces principes de protection. — Modifications conduisant à l'immunité plus faciles à saisir dans les liquides, mais dérivées d'un trouble réactionnel survenu dans les solides. — Hérédité des effets de ces réactions. — Processus aboutissant aux oscillations dans la teneur en sels, en principes alcalins, à des variations de la lymphe, à des modifications ganglionnaires. — Multiplicité des processus réactionnels cellulaires.

Les perturbations provoquées par les bactéries ne sont évidemment, en partie du moins, que des troubles apportés dans la manière de vivre de l'être contaminé. Toutefois, constater l'existence de ces phénomènes, c'est enregis-

trer, en définitive, les symptômes, les lésions, sans expliquer la genèse de ces symptômes, de ces lésions.

Or, en pareille matière, comme dans la plupart des sujets, on n'a pas tardé à vouloir fournir des explications de ces divers accidents. On se contente difficilement d'être le témoin d'un fait ; on ne tarde pas, quelquefois hâtivement, à vouloir en exposer le mécanisme.

On a, en premier lieu, soutenu, avec Toussaint, que les germes pathogènes agissent, pour ainsi dire, mécaniquement, traumatiquement, par eux-mêmes, par leur contact avec les tissus, par une sorte de lutte corps à corps avec les éléments de l'organisme, ou en créant des embolies capillaires. — Il suffit de remarquer, pour ruiner cette hypothèse, que, le plus souvent, ces germes demeurent cantonnés dans une zone limitée, de dignité physiologique parfois très inférieure ; fréquemment, ils provoquent des dégénérescences du foie, des reins, sans avoir quitté l'amygdale ou le derme ; habituellement, ils n'habitent pas, sauf aux heures de l'agonie, le torrent circulatoire : on ne saurait donc invoquer les effets des embolies capillaires.

Quant à l'absorption de l'oxygène considérée à titre de cause des réactions morbides, c'est là une conception inapplicable aux anaérobies. Et, d'ailleurs, ce gaz, sans cesse renouvelé à la manière de la plupart des aliments, n'a jamais totalement disparu ni même très notablement diminué à des périodes initiales ou moyennes caractérisées cependant par des désordres considérables.

Pour les mêmes motifs, on n'est pas en droit de soutenir la doctrine de la concurrence vitale des cellules affamées, ces désordres survenant à une heure où les réserves alimentaires sont loin d'être épuisées. Que dans certaines conditions, suivant les cas, ces mécanismes entrent en ligne de compte, la chose est plus que possible ; elle est indéniable ; mais ces réactions reconnaissent d'autres mobiles.

Pasteur, en injectant à une poule les cultures stérilisées du microbe générateur, chez cet animal, d'une septicémie dite choléra, a provoqué par cette intoxication la somnolence que détermine ce microbe inoculé. Dans cette expérience se trouve le point de départ de la grande doctrine qui veut que les bactéries causent les désordres variés de l'infection grâce à leurs produits.

A la vérité, cette somnolence constitue, chez ce volatile, un phénomène assez banal, que de nombreux facteurs savent réaliser ; néanmoins, l'idée était jetée au vent ; elle devait germer sans retard.

Quand on inocule le bacille pyocyanique, on détermine de la fièvre, de l'entérite, de l'albuminurie, des paralysies, des hémorragies. Or, en introduisant non plus ce bacille, mais ses sécrétions, j'ai le premier reproduit non un symptôme, non une lésion, mais l'ensemble des symptômes des lésions qui caractérisent le mal ; et même parmi ces symptômes il en est un, la paralysie spasmodique, qui apparaît à titre de signe pathognomonique.

La démonstration péremptoire était donnée : les réactions cellulaires, au cours des infections, sont occasionnées par les toxines.

Dès lors, il importait de les analyser, de les disséquer, de prendre une à une ces réactions, aussi bien celles qui relèvent de l'anatomie que celles qui dérivent de la physiologie, aussi bien celles qui sont produites directement que celles qui, suivant Courmont, Doyon, Blumenthal, etc., en désaccord sous ce rapport avec Conrad Brunner, de Croly, Marie, etc., etc., naissent indirectement, grâce aux diastases qu'elles font engendrer ; dès lors, il convenait d'exa-

miner ces processus, ceux qui aboutissent soit aux modifications chimiques, soit aux altérations de structure, au même titre que ceux qui conduisent aux troubles fonctionnels, aux changements humoraux.

Assurément, on a fait un pas en avant le jour où on a montré que la pénétration des poisons microbiens amènent la mort; on a prouvé ce jour-là, conformément aux prévisions, que les infiniment petits n'interviennent point par action de présence, qu'ils sont dangereux parce qu'ils intoxiquent l'économie. Toutefois, entre la santé et la mort il existe des modifications intermédiaires, des réactions multiples; ce sont ces modifications, ces réactions qu'il est nécessaire de mettre en évidence : pour important que soit le microbe, il cède le pas à la cellule.

Le tissu conjonctif est fréquemment le siège de l'infection. L'introduction dans ce tissu de certaines bactéries suffisamment virulentes provoque le développement d'une foule de phénomènes; la vaso-dilatation par voie réflexe est une des premières manifestations; elle facilite l'œdème, la diapédèse. Bientôt on reconnaît que nombre d'éléments anatomiques sont mortifiés; ils conservent leur forme, mais ils apparaissent comme vitrifiés; leurs noyaux sont indistincts en dépit des réactifs colorants mal retenus, mal fixés; ils sont frappés de nécrose, de coagulation, pour employer l'expression de Weigert. L'endothélium des canaux sanguins se gonfle; il fait saillie dans la lumière de ces canaux; il participe quelquefois à la phagocytose, à en croire Metchnikoff : ces modifications ont une importance considérable. La sérosité qui remplit les espaces est plus ou moins limpide, plus ou moins riche en mucine; la dose, la qualité des microbes ou de leurs produits, exercent, à cet égard, des influences marquées; c'est ainsi que l'aureus détermine la formation d'un œdème contenant d'abondants principes protéiques; les processus d'hydratation, de peptonisation, de digestion expliquent pour une part ces œdèmes.

En dehors de la distension des artérioles due à l'acte réflexe, les toxines, tout au moins quelques-unes d'entre elles, paralysent les centres constricteurs, tandis que d'autres se comportent de la sorte vis-à-vis des dilatateurs; ainsi se réalisent tantôt des congestions, tantôt des anémies locales. — Les leucocytes qui s'échappent sont les uns uninucléaires, les autres polynucléaires; en général beaucoup sont aptes à ingérer des germes. Il en est qui dégénèrent; d'autres forment à la périphérie du foyer d'inflammation une couche plus ou moins épaisse, que Ribbert considère comme un rempart protecteur, aidant à circonscrire soit des bacilles, soit pour une part des poisons. Ce rempart est formé et des organites venus d'ailleurs et de ceux qui se sont multipliés *in situ*; cette formation *in situ* devient de plus en plus importante; on a peut-être trop facilement accepté l'afflux des éléments venus de loin, des éléments passant au travers des parois vasculaires.

Il est difficile de fournir, en faveur de la défense de l'économie, une preuve plus éclatante que celle qui se dégage de ces changements anatomiques ou de ces efforts réactionnels tentés par les tissus pour lutter en quelque sorte contre les toxines. Il est clair, d'autre part, que, suivant la nature de ces tissus, les résultats paraîtront différents.

Si les fibres musculaires sont envahies, leurs noyaux prolifèrent; le protoplasma est absorbé; les activités phagocytaires se révèlent d'une façon accentuée. Parfois, dans le choléra des poules, un séquestre se forme; on le décèle grâce aux blocs réfringents, à l'apparence vitreuse de la partie nécrosée. La

disparition de la queue du têtard permet d'étudier avec netteté ces processus.

En réalité, à ne considérer que le mécanisme de ces lésions, on voit intervenir le pouvoir que possèdent les infiniment petits de provoquer des réflexes par irritation périphérique, les propriétés vaso-motrices des toxines, leurs qualités d'incitation, d'inflammation, leur puissance dégénératrice à l'endroit de certains éléments anatomiques. Les autres phénomènes, l'œdème, la diapédèse, etc., ne sont que des conséquences directes de ces processus pathogéniques.

La genèse des nodules, des tubercules, dépend en partie de ces facteurs, comme de la karyokinèse, du phagocytisme, etc.; les récents travaux de Ziegler, Yersin, Volkow, Kostenich, Weigert, Baumgarten, Metchnikoff, Straus, etc., à des points de vue souvent différents, ont placé ces données en lumière.

Il faut aussi faire intervenir, dans ces processus pathogéniques, la chimiotaxie. Telles sécrétions microbiennes, celles de la bactéridie, des bacilles d'Eberth, de Friedlander, de l'aureus, du pneumocoque, etc., attirent les corps mobiles ou mobilisés, à la manière de la légumine, de la caséine, du gluten, du glycocolle, de la leucine, de la gélatine, des albuminates alcalins faits avec des extraits de reins, de foie, de poumons. Telles autres sécrétions, celles qui sont très virulentes, repoussent au contraire ces corps mobiles ou mobilisés, à la façon du butyrate, du valérianate d'ammoniaque, de la triméthylamine, de l'urée, du scatol, du phénol, de la tyrosine, de la glycérine, de l'acide lactique, etc.

S'il est mal aisé de comprendre comment ces attributs, en raison de l'épaisseur des parois, peuvent amener les leucocytes à l'extérieur des vaisseaux, s'il est plus simple, plus exact d'expliquer cette sortie par les saines notions de la physiologie, en s'appuyant sur les expériences qui ont fondé sur le roc et les lois des réflexes et celles de la vaso-motricité, on conçoit que ces attributs, dont Massart, Bordet, Demoor, Lange, Rœmer, Gabritchewsky, ont prouvé l'existence, puissent entrer en ligne de compte vis-à-vis des éléments qui circulent librement dans les espaces conjonctifs.

En définitive, on voit qu'au point de vue des processus intimes les parasites infectieux, directement ou indirectement, mettent en jeu la multiplication, la prolifération des cellules fixes ou migratiles, la karyokinèse, l'activité des vaisseaux, la diapédèse, jusqu'à la phagocytose, ce grand mode de défense, ce grand indice de réaction de l'organisme; toutes les théories, celle de Virchow, celle de Cohnheim, celle de Baumgarten, surtout celle de Metchnikoff, pour des motifs divers, trouvent là leur application.

Il est à remarquer que, parmi les substances douées d'une puissance chimiotaxique soit positive, soit négative, il en est qui dérivent de la vie de nos tissus; il est possible qu'elles interviennent au cours des pyrexies, attendu que, dans ces pyrexies, le mouvement vital est perturbé par les germes, par les produits solubles, par les corps que font naître ces produits, agissant à la façon des diastases; l'urologie, à elle seule, suffit pour prouver combien la vie est singulièrement modifiée. Ces tissus subissent, en effet, profondément les atteintes directes des microphytes, plus encore de leurs sécrétions. Mitoses, dégénérescences, hydratations, peptonisations, dédoublements, réductions, oxydations, véritables digestions, fermentations, etc., ces changements constituent une partie des opérations qui accompagnent les métamorphoses de la charpente de l'économie. Parmi ces opérations, quelques-unes correspondent à ces actions dégénératrices.

C'est principalement en injectant les extraits de cultures connus sous le nom

d'alcalis albuminates qu'on les effectue; on obtient ces extraits en faisant digérer les cadavres microbiens avec 0,5 pour 100 de lessive de soude, en s'aidant de fortes pressions, 300 à 500 atmosphères. Ces extraits, suivant la virulence, peuvent déterminer une série de lésions dégénératives, parmi elles la suppuration, de véritables processus de nécrose.

On sait clairement, aujourd'hui, que cette suppuration n'est pas autre chose que le résultat des détériorations, de la mortification que subissent les corps mobiles sous l'influence de diverses substances. Scheurlen avec de l'extrait de viandes pourries, Grawitz, Behring avec la cadavérine, Leber avec la phlogosine de l'aureus, Janowski, Wyssokowicz, une foule de bactériologues, en particulier Buchner, avec les protéines de dix-sept espèces, ont produit cette suppuration.

A l'aide des matières d'un ordre tout différent on aboutit au même résultat. Si Goodard, d'Arcet, Gunther, Sédillot, Castelnau, Ducrest, Cruveilhier, etc., ont utilisé des techniques défectueuses, si Hueter, Dembezack, Rauche, Halbaner, Straus, Klemperer ont échoué totalement, si Knapp, Tricomi, Zuckermann, Nathan ont eu des demi-succès, en revanche, Riedel, Councilmann, Uskoff, Grawitz, de Bary, Cohnheim, Christmas, etc., ont créé du pus en se servant du mercure, de l'huile de croton, de l'essence de térébenthine, du nitrate d'argent, du chlorure de zinc, de la glycérine, etc.

Ces expériences prouvent donc que constater la présence de ce pus n'autorise pas à affirmer absolument la nature parasitaire du mal; elles prouvent, d'autre part, que les infiniment petits, en bouleversant la nutrition, sont peut-être capables de faire apparaître des substances propres à déterminer une dégénérescence particulière, puisque des corps, qui ne sont pas nés de la vie de ces infiniment petits, jouissent de cette propriété.

Il n'est que juste, toutefois, de reconnaître que l'étendue, l'importance, l'inoculabilité, la contagiosité d'une suppuration, constituent des caractères qui distinguent, le plus souvent, le pus de nature microbienne de celui qui a une autre origine. Même, entre le produit purulent de tel microphyte et celui de tel autre, il existe des nuances, quoique l'organisme qui, pour sa part, réagit et rend l'apparition de ce liquide plus ou moins facile, puisse atténuer ces nuances. Ces distinctions tiennent à ce que les agents pathogènes, pyogènes par essence ou susceptibles de le devenir à l'occasion, sont très différents les uns des autres; ils sont nombreux; à ceux que Rosenbach a décrits, d'autres, parfois anaérobies, suivant Lubinski, Veillon, etc., doivent être ajoutés; Lemière estime que c'est là, pour ces agents, une faculté contingente.

A la suite des staphylocoques, des streptocoques, de l'albus, de l'aureus, dont les toxines, d'après Salvioli, jouissent d'intéressants attributs physiologiques, à la suite du flavus, du citreus, du cæreus, du viridis, du flavescens, prennent place les bacilles de la morve, de la tuberculose, de la fièvre typhoïde, de la pyocyanine, le gonocoque de Neisser, de simples saprogènes; puis, à côté des bactéries, se rangent les levures, l'oïdium albicans, les vers pour Leick, etc. Tous ces ferments figurés, par eux-mêmes ou leurs toxines, sont aptes à causer un phlegmon, un abcès, avec ses lésions nécrosiques, sa diapédèse, sa prolifération, sa phagocytose, ses cellules géantes à pathogénie si diversement interprétée, son tissu de granulations, sa membrane pyogénique ; ils peuvent entraîner la néoformation d'organites épithélioïdes issus soit des leucocytes uni- ou polynucléaires, soit du parenchyme propre, soit des clasmatocytes, des élé-

ments fixes ou mobilisés du tissu conjonctif, comme le pensent Ranvier, Baumgarten, Nikiforoff, Ziegler, Bardenheuer, Marchand, Kiener, Duclert, etc.

En revanche, ces ferments figurés, au bout d'un temps variable, trouvent la mort dans ces foyers; le défaut d'aliments, plus encore l'apparition de principes bactéricides, etc., expliquent cette fin. Ces ferments morts, en général, le mal cesse de progresser; les matières toxiques s'éliminent; le tissu de granulations, des bourgeons récents, sous un épiderme jeune, forment la cicatrice scléreuse.

Dans d'autres circonstances, on voit se développer des dégénérescences différentes, la dégénérescence pigmentaire, granuleuse, muqueuse, graisseuse, nécrosique; parfois on décèle des foyers de caséification attribuables au tassement, à des troubles vasculaires, à des processus chimiques, d'après Buhl, Weigert, Niemeyer, Rindfleicsh, Jaccoud, Grancher. Ces dégénérescences sont la conséquence des propriétés des germes, de celles de l'hématozoaire de Laveran, par exemple, quand il s'agit des pigments; une série d'agents, parmi eux les streptocoques, les staphylocoques, le bacille du côlon, etc., suivant l'état des tissus, suivant l'état des vaisseaux, des nerfs, etc., engendrent la gangrène.

Ces désordres inflammatoires ou dégénératifs, dans des proportions plus ou moins grandes en rapport avec la vitalité des microbes ou du terrain, se rencontrent un peu partout suivant les localisations de ces microbes pathogènes ou des substances qu'ils produisent. Si le muscle, à cause de ses acides, est rarement le siège de ces perturbations, si la prolifération de ses noyaux, la désintégration granuleuse de son protoplasma, si la phagocytose, si l'état vitreux, caséeux de ses segments, sont choses rares, il n'en est pas de même pour les os, surtout pour les séreuses. Le périoste d'un côté, la moelle de l'autre, paraissent offrir aux micro-organismes des conditions favorables de développement; on voit l'aureus qui, dans les glandes sudoripares, se borne à créer le furoncle, provoquer l'ostéomyélite au sein des canaux médullaires. — Les séreuses constituent également des milieux propices aux réactions microbiennes.

Il est certain que ces réactions dépendent du nombre des germes, de leurs qualités, partant de la quantité des toxines, de leur activité. Peut-être même, dans quelques conditions, ces réactions bactériennes sont-elles capables de conduire à la genèse des tumeurs, comme tendrait à l'établir l'histoire de l'actinomycose, des blastomycètes, etc.

Quand on étudie les réactions cellulaires, considérées au point de vue de la structure, au point de vue anatomique, non plus seulement dans le tissu conjonctif, dans les os, dans leur périoste ou leur moelle, dans les divers systèmes anatomiques, dans les muscles, les séreuses, la peau, etc., mais encore au sein des viscères, on constate que la variété la plus grande se rencontre parmi ces réactions.

Dans le foie, par exemple, on enregistre des modifications assez différentes les unes des autres : lésions du parenchyme, de la charpente fibreuse, altérations des vaisseaux sanguins ou biliaires; le glycogène, le plus souvent, diminue, d'après Charrin, Kaufmann, Violla, etc.; il en est de même de la bile, etc. — Dans la rate, les processus sont peut-être moins nombreux; ils se réduisent, en général, à un afflux plus ou moins grand des leucocytes, des globules, des éléments mobiles, mélangés aux parasites qui, de temps à autre, se réfugient au sein de cet organe. — Dans le rein, en revanche, on décèle des néphrites parfois inflammatoires, plus fréquemment dégénératives, des néphrites des tubuli ou des néphrites interstitielles, des néphrites totales ou

partielles, limitées aux glomérules, aux canaux excréteurs, à un segment viscéral, etc.; la toxine diphtérique permet de réaliser aisément des lésions rénales aussi bien que des altérations du myocarde, qui sont aiguës ou plus ordinairement chroniques; cette toxine cause également des détériorations de la moelle, myélites à type habituellement diffus, plus rarement systématique. Claude a reproduit nettement les modifications de la sclérose en plaques; d'autre part, dans ce névraxe comme ailleurs, les phénomènes réactionnels aboutissent quelquefois à de simples ramollissements, à de vulgaires hémorragies, à des hématomyélies; ainsi que je l'ai établi, ces hémorragies dépendent d'une série de facteurs, tels que les accidents dyscrasiques, tels que la diminution du sucre, de l'oxygène, de l'isotonie, tels que les détériorations vasculaires, les artérites, les désordres de la pression, de la vitesse du sang, etc.; les venins font apparaître des lésions médullaires analogues.

Quant aux revêtements cutanés ou muqueux, quant aux membranes séreuses, quant aux organes des sens, etc., ils subissent et les atteintes des toxines et, plus souvent que d'autres éléments, celles des agents figurés vivants, intervenant primitivement ou secondairement.

Les infections secondaires, les associations microbiennes jouent, dans la genèse de ces réactions, un rôle considérable; l'évolution des troubles morbides dépend, pour une bonne part, de ces associations, de la quantité ou de la qualité des virus aussi bien que de l'état du terrain.

Il est difficile de préciser la durée de ces réactions anatomiques viscérales, à tendances dégénératrices plus marquées que celles du tissu conjonctif, dont le caractère se rattache plutôt aux phénomènes inflammatoires proprement dits; ces réactions ont une durée passagère ou durable. — Suivant les bactéries en cause, cette durée assez courte aboutit à une parfaite guérison dans la pneumonie, par exemple, dans le rhumatisme aigu. Dans d'autres conditions, l'évolution est lente, chronique, progressive ou intermittente, procédant par crises, par accès.

A la suite de ces accidents réactionnels, la vitalité cellulaire souffre, puis se rétablit plus ou moins complètement, non sans aboutir, dans nombre de cas, à des processus cicatriciels. D'autre part, les liquides dépendant en grande partie des solides, toutes ces réactions des tissus conduisent à des modifications humorales.

Le sang subit l'influence des produits microbiens et dans ses éléments figurés, et dans ses éléments solubles. L'alcalinité, le plus ordinairement, s'abaisse; on l'a vue passer de 250 milligrammes de soude à 150, à 100, à 40; la coagulation est parfois active, parfois ralentie; des toxines albumosiques la font varier. — Les hématoblastes, d'après Hayem, à l'heure des crises surtout, deviennent abondants; les leucocytes voient leurs qualités d'attraction ou de répulsion modifiées. Ces leucocytes tantôt augmentent de nombre, tantôt diminuent; Rovighi, Biegansky, Pernice, Alessi, Châtenay, Everard, Demoor, Massart, Bisson, ont établi cette donnée; l'accroissement serait un signe favorable. Pour Botkin, les corpuscules éosinophiles, éléments importants, sont plus nombreux; pour Watkins, les globules rouges apparaissent plus crénelés, plus débiles, pendant que les plaques hématiques se montrent plus confluentes; pour Maurel, les cultures stérilisées détériorent ces différents globules; pour d'autres auteurs, leur résistance serait anomale. Quelquefois, dans les cas graves, il y a production de méthémoglobine par le fait de certains agents microbiens réducteurs; ces agents produisent un processus asphyxique, alors que d'autres sont oxydants, alors que d'autres sont neutres.

L'isotonie ou, si on préfère, la résistance des hématies, si délicate à observer, varie; je l'ai noté avec Langlois; Bianchi-Mariotti, Fischer, etc., l'ont indiqué. L'oxygène fléchit de 12, 13 à 8, 9 pour 100; je l'ai constaté avec Gley, avec Lapicque, comme j'ai vu, avec Kaufmann, le sucre tomber de 0,940 à 0,710 par litre. Stintzing prétend que l'eau augmente, tandis que l'albumine diminue; l'hydrémie accompagne l'hypoalbuminose; la toxicité s'accroît.

Mais le changement qui prime tous les autres est celui qui se développe, lorsqu'on injecte des matières bactériennes de façon à créer l'état réfractaire. — Il se produit, dans ces conditions, des substances peu stables, que la dialyse, que des congélations, que la chaleur altèrent, substances dont les unes sont médiocrement favorables à l'évolution des germes vivants, dont les autres, tout en possédant ces qualités réputées bactéricides, agissent sur les poisons microbiens pour les neutraliser, pour annuler leurs effets : ce sont là les principes antitoxiques.

Il est, à mon sens, peu de phénomènes plus propres à mettre en lumière les réactions des cellules placées en présence des toxines; il s'agit bien là d'un changement en retour par suite de l'impression reçue; c'est un effort réactionnel au premier chef.

A la découverte des premiers de ces éléments, de ceux qui sont dits bactéricides, se rattachent les noms de Flugge, Nuttal, Nissen, Fodor, Buchner, Stern, Zässlein, Gamaleïa, Bouchard, Charrin, Roger, Gottstein, Szekely, Klemperer, Vosvinkel, Zaplewski, Pekelharing, Netschajew, Emmerich, Fovitzky, Arkaroff, Mosny, Pansini, Kionka, Kanthack, Abel, Kuprianow, Rembold, Crajkowski, etc.

A la découverte des seconds de ces corps, de ceux qu'on appelle antitoxiques, sont liés avant tout les travaux de Behring, de Kitasato, puis ceux d'Ehrlich, de Tizzoni, de Cattani, de Vaillard, etc.

On sait les heureux effets obtenus dans le traitement de la diphtérie par Behring, Aronsohn, Ehrlich, Wassermann, Kössel, Roux, Martin, Chaillou, etc., ou probablement dans celui du tétanos, peut-être un jour dans d'autres comme l'ont indiqué pour la pneumonie des médecins italiens, en injectant ces antitoxines ou plutôt le liquide qui les renferme; car, ces substances ne sont que très imparfaitement connues; elles existent dans le sang, spécialement dans le sérum, comme l'a indiqué le premier le professeur Bouchard; de là la dénomination de sérothérapie qui a remplacé celle d'hémo- ou d'hématothérapie.

Dans une série de recherches, Richet et Héricourt ont vu qu'on combat certains virus, en particulier une septicémie, puis la tuberculose, en introduisant ce liquide sanguin emprunté à des sujets naturellement ou artificiellement vaccinés.

Dès lors, on a beaucoup étudié ce liquide sanguin des individus réfractaires; on a vu qu'en administrant des toxines, en vaccinant des animaux, on fait naître, dans ce contenu des vaissaux, ces composés bactéricides ou antitoxiques, grâce à des modifications apportées dans la nutrition. Il paraît, en effet, établi aujourd'hui que ces matières ne sont pas incluses, du moins telles qu'on les retrouve chez les réfractaires, dans les cultures employées pour immuniser. Ces matières n'apparaissent que plusieurs jours après la pénétration de ces cultures, dès que ces cultures se sont en partie éliminées; d'autre part, ces cultures, dans quelques cas, subissent, sans perdre totalement leurs qualités de préservation, un chauffage de 100° et davantage, tandis qu'à 70° ces matières bactéricides sont altérées. — Il est également permis de remarquer que les

antitoxines, chez certains animaux, le cheval, d'après Dziergowski, sortent par les émonctoires; tandis que, dans d'autres conditions, ces corps ne dyalisent pas ou dyalisent avec une extrême lenteur; or, si des principes, qui, dans certains cas au moins, s'échappent en quelques semaines, existent néanmoins au bout de plusieurs mois, cela tient évidemment à leur production par les tissus. On peut enfin rappeler, avec Bouchard, que si l'on injecte dans une économie ces composés nuisibles aux germes ou à leurs poisons, ils s'éliminent sans se reproduire; ils n'ont pas fait osciller la nutrition, tandis que l'impression, la modification imposées par les matières issues de la vie des parasites, sont durables, persistantes, en dehors des variations rapides, passagères, créées aux heures de la lutte; ces variations conduisent d'ailleurs les organites à engendrer des composés offensifs pour ces parasites. Je sais cependant que des auteurs voient, entre ces toxines et ces antitoxines, des rapports plus étroits.

Je crois néanmoins pouvoir soutenir que ces éléments procèdent, partiellement sinon complètement, des cellules de l'espèce qu'on a rendue résistante aux virus. A ce point de vue, ils dérivent non pas directement, mais bien indirectement des sécrétions bacillaires; ces sécrétions changent la vitalité de l'organisme, comme le fait le plomb, comme le réalise le poison du germe d'Eberth. Qu'un ouvrier peintre en bâtiments absorbe des sels plombiques, ses tissus, qui poussaient la destruction des acides jusqu'à l'eau ou l'acide carbonique, cesseront de jouir de cette activité; cet ouvrier deviendra goutteux. D'un autre côté, tel individu, très maigre avant sa dothiénentérie, après sa maladie marche à l'obésité; ses organites ne brûlent plus les graisses.

Dans ces hypothèses, aussi bien que dans celle de la vaccination, il s'agit d'efforts nutritifs, de changements réactionnels de la part des cellules sur lesquelles agissent les sécrétions microbiennes ou des composés chimiques empruntés à d'autres groupes de substances. Or, ces changements, ces attributs nouveaux, à l'exemple de diverses propriétés, peuvent être transmis des ascendants au rejeton, moins fréquemment, toutefois, que ceux qui remontent à plusieurs générations, que ceux qui sont indispensables.

Il est possible de saisir la réalité de ces changements, de ces réactions de l'organisme sous l'influence des sécrétions microbiennes, en portant son attention sur d'autres éléments. Il est possible de s'assurer que les corps chimiques, d'origine bactérienne ou non, définis ou non, en traversant un être vivant, en séjournant plus ou moins longtemps dans cet être, sont capables de métamorphoser sa vitalité, de ralentir ou d'accélérer sa nutrition. On voit, par exemple, l'acide benzoïque, suivant Weill, Anrepp, se transformer plus lentement en acide hippurique, dans une économie qu'une infection a modifiée; on voit, d'après Desgrez, Charrin, le ralentissement des échanges s'établir, du moins, pour un temps donné et, dans quelques cas, à la suite des vaccinations. Or, cette nutrition consiste, pour les éléments figurés, à puiser dans les plasmas ce qui leur convient, à assimiler, à retenir ce qui leur est nécessaire, à rejeter le superflu : les plasmas sont donc fatalement, forcément, ce que les font ces éléments figurés; ils sont sous leur dépendance immédiate. Aussi est-on surpris d'entendre parler, à propos des doctrines de l'immunité, de théories cellulaires opposées à des théories purement humorales, car on saisit mal une théorie purement humorale, non cellulaire. Si parfois on fait usage de ce mot « humoral », c'est pour abréger le discours, en supposant que tout le monde comprend.

Comment concevoir, chez l'animal, des humeurs sans relation avec les cellules? Comment, dans ces humeurs, faire apparaître des corps bactéricides ou antitoxiques, alexines, antilysines, sozines, phylexines, des corps agglutinants ou autres, du moment où ces corps ne viennent pas de l'extérieur, sans la participation de ces cellules? Autant vaudrait remonter à la génération spontanée! Autant croire au *quidquid e nihil*! Andral a été le dernier des humoristes, et encore à l'heure où il analysait le sang, où il dosait la fibrine, il n'a pas nié les rapports rattachant ces produits aux éléments anatomiques. En 1858, Virchow a fait savoir que toute modification survenue dans ces humeurs dérive de ces éléments : à cet instant l'humorisme pur a pris fin. Aussi Buchner a-t-il traité, avec raison, de rétrograde la conception qui invoque cette absence d'action des cellules.

Non, il n'y a, à certains égards, que des théories cellulaires: les unes expliquent l'immunité par des actions d'inclusion, de digestion des parasites au sein de ces cellules; les autres imaginent que ces cellules introduisent dans les plasmas des principes défavorables aux agents infectieux ou à leurs produits. Ces principes sont surtout nuisibles aux infiniment petits capables d'engendrer le mal dont on a cherché à préserver l'organisme; autrement dit, ces principes, s'ils sont nés à la suite d'une immunisation contre le bacille de Loffler, sont plus dangereux pour ce bacille que pour tout autre; cependant, il en est dont l'action s'étend à d'autres virus. Avec Courmont, j'ai vu, par exemple, le sérum des lapins rendus réfractaires au germe du pus bleu atténuer la bactéridie charbonneuse; Szekely, Szana soutiennent que les humeurs des sujets immunisés contre la rage détruisent le B. prodigiosus; Caesaris, Demel et Orlandi ont fait des constatations analogues pour les microbes de la dothiénentérie ou du choléra. On doit des renseignements de cet ordre à Phisalix et à Bertrand, décelant dans la circulation du hérisson des composés propres à combattre les effets des sécrétions de la vipère; on en doit aussi à Calmette, qui les a exposés dans un mémoire de 1895 des *Annales de l'Institut Pasteur*; telle antitoxine agirait sur des venins. On peut dire, d'une façon générale, qu'il y a spécificité, en ce sens qu'un bacille déterminé fait apparaître des corps qui ne sont protecteurs qu'à son égard; pourtant, il y a des exceptions.

Quoi qu'il en soit, celui qui étudie l'origine de ces produits protecteurs s'aperçoit, s'il veut prendre la peine de jeter un coup d'œil sur ce que nous avons écrit, que notre opinion n'a pas varié; il sera bien vite convaincu que nous n'avons pas cessé de considérer cette immunité comme une propriété cellulaire. C'est là, du reste, la formule émise depuis nombre d'années par le professeur Bouchard. Il serait, d'ailleurs, difficile de comprendre, dans certains cas, l'hérédité, la transmission, la durée de ces états réfractaires, en rattachant ces phénomènes à une simple modification des humeurs, c'est-à-dire de ce qui ne vit pas.

Les perturbations engendrées par la présence des toxines conduisent les cellules à réagir; ces réactions aboutissent à l'apparition, nous venons de le voir, de principes divers capables, comme les éléments générateurs de l'agglutination qui apparaissent dès la période d'état, d'altérer la teneur des liquides.

Le sang, sous l'influence de ces toxines, subit, en dehors de la formation des corps protecteurs, d'autres modifications. D'après Fodor, son alcalinité augmente, bien que je n'ai pas réussi, malgré le concours éclairé de Drouin, à constater, à cet égard, des différences très appréciables durant la maladie pyocyanique; on a vu parfois — nous l'avons dit — cette alcalinité tomber à 40 milli-

grammes de soude, au lieu de 250. Pour Maragliano, les sels du contenu vasculaire, le chlorure de sodium plus particulièrement, sont en décroissance. Le sérum, pour Bumm, Albu, Chambrelent, Tarnier, Charrin, etc., serait plus toxique; pour Chabrié, les propriétés optiques de ce sérum subissent des changements, bien que sa constitution même soit en réalité peu touchée; il n'est pas nécessaire, dans nombre de cas, de modifier notablement la structure des corps pour faire varier considérablement leurs attributs; l'histoire de la glycose et du glycogène, celle de certaines albumines ou des peptones, le prouvent.

Ces réactions cellulaires, réalisées au contact des produits solubles, étendent leurs effets sur d'autres liquides organiques, qui sont dès lors exposés à des changements marqués, lorsqu'on injecte ces sécrétions microbiennes. — Le volume de la lymphe, à en croire Gærtner, Rœmer, est en ascension; sa toxicité, à l'instar de celle du sang, oscille; or, nul n'ignore l'importance considérable de cette lymphe, importance bien mise en lumière par les travaux d'Heidenhain et de son école. — Les ganglions, d'après Bulloch, Schmorl, Bezançon, Labbé, etc., sont le siège de processus de leucocytose, de karyokinèse, etc.

On voit combien sont multiples les processus anatomiques dérivés des virus. Or, les fonctions dépendent, pour une part, de l'état anatomique des organes, des réactions cellulaires; aussi peut-on prévoir que les toxines, en engendrant ces réactions, sont capables d'occasionner d'autres désordres.

# CHAPITRE V

## LES PRINCIPAUX TROUBLES FONCTIONNELS DE L'INFECTION

Phénomènes réflexes modifiés. — Troubles de la nutrition. — Modifications urinaires. — Changements thermiques. — La Fièvre. — Troubles dans la respiration. — Altérations des sécrétions : sécrétions biliaire, digestive, etc. —— Accidents cardiaques, vasculaires, vaso-moteurs. —— Propriétés vaso-dilatatrices, vaso-constrictives des toxines. —— Processus conduisant à l'albuminurie, aux troubles intestinaux, aux désordres respiratoires, etc., aux hémorragies, aux palpitations, aux crises sudorales, aux phénomènes éruptifs, etc.

Les réactions provoquées par les virus, en particulier par les toxines, peuvent se borner à des troubles fonctionnels purs; mais le plus souvent ces troubles fonctionnels correspondent à des modifications anatomiques.

Tous les appareils sont susceptibles de subir l'influence de ces agents morbides, de traduire par des symptômes variés les désordres qui en sont la conséquence, désordres digestifs, désordres circulatoires, respiratoires, nerveux ou autres.

Il est à prévoir que le plus délicat des systèmes organiques sera aussi celui qui le plus fréquemment ressentira les atteintes de pareils agents. Aussi, les perturbations d'origine cérébrale, médullaire ou névritique, ne sont pas choses exceptionnelles; aussi observe-t-on des modifications sensitives, motrices, des anesthésies, des hyperesthésies, des paralysies, que ces modifications correspondent à des lésions possibles à découvrir ou impossibles à mettre en évidence à l'aide des techniques actuelles.

Les réflexes sont assez souvent anormaux, tantôt dans un sens, tantôt dans

un autre. Or, détail intéressant, au cours des auto-intoxications, quand le poison dérive des cellules de l'économie, non des éléments bactériens, dans les maladies du foie, par exemple, on enregistre des faits analogues. — Si on va au fond des choses, du moins dans la mesure permise, on est conduit à reconnaître qu'au contact de ces toxines le névraxe traduit ses impressions par des réactions morbides.

La puissance, la fonction trophique des centres cérébro-médullaires soumis à ces causes aboutissent à des oscillations dans les échanges. Voilà pourquoi à ces réactions correspondent des perturbations nutritives; aussi ne doit-on pas être surpris de voir le contenu vésical, réceptacle d'une bonne part des déchets de la nutrition, subir des changements.

L'urine spécialement devient plus toxique dans la variole, la pneumonie, la fièvre paludéenne; ses modifications sont moins prononcées dans la bacillose ou la lèpre; dans quelques autres infections elle renferme peu de matières dialysables.

En général, l'urée, le phosphore augmentent, pendant que le chlore diminue; quelquefois on note de la sérinurie, de la globulinurie, de l'acétonurie; plus rarement, on décèle de l'acide lactique, quelquefois des gaz, expliquant la pneumaturie, comme ceux de la plèvre expliquent les pneumothorax fermés. J'ai nettement enregistré ces oscillations chez des animaux dont la température centrale atteignait 40, 41°, à la suite de la pénétration des principes d'origine infectieuse.

Ces températures prouvent, ainsi que nous l'avons établi, Ruffer et moi, que les toxines sont capables de provoquer l'hyperthermie, l'élément le plus saisissant de l'état fébrile. De plus, si on veut bien se souvenir que, dans l'accès pyrétique de l'homme, ordinairement les variations urinaires concordent avec celles que nous avons indiquées, si, en outre, on remarque, d'une part, que pendant l'évolution de cet accès, l'oxygène fléchit, alors que $CO^2$ s'accroît, si, d'autre part, on rapproche ces données des expériences de Le Noir et Charrin, qui ont observé, après l'introduction de cultures stérilisées, des modifications identiques au point de vue de la respiration, on reconnaîtra aisément que ces cultures stérilisées, autrement dit les produits bactériens, engendrent la fièvre.

Trop fréquemment, on confond l'élévation thermique avec cet état fébrile ; cette élévation n'est qu'un seul des éléments de cet état, qui de plus se caractérise par des changements dans les échanges nutritifs, dans les déchets de l'urine. Or, ici, ces changements existent; l'analyse chimique corrobore les indications du thermomètre.

Ces indications du thermomètre conduisent parfois à des notions inverses: l'hypothermie remplace l'hyperthermie; c'est le cas du bacille du côlon créant tel ictère grave. Le professeur Bouchard, suivant la nature des toxines utilisées, a vu ces deux accidents se réaliser. En dehors du choix de la sécrétion bacillaire, la dose injectée, la porte d'entrée choisie, la rapidité de l'opération, l'existence ou l'absence de la pyrotoxine de Centani, constituent des causes de variation.

D'ailleurs, en collaboration avec d'Arsonval, nous avons mis en évidence, grâce au calorimètre compensateur, les influences diverses exercées par les matières bactériennes sur les sources intimes du calorique; ces influences se sont montrées différentes les unes des autres: on a même pu saisir, dans une unique culture, des corps antagonistes, au point de vue de cette thermogenèse.

Aussi, observe-t-on de nombreuses variétés, des types inverses, rémittent, intermittent, continu, grave, léger, etc.

Pour expliquer ces réactions cellulaires si distinctes, il est permis d'invoquer une foule de facteurs. Parmi eux prennent place et les associations bactériennes qui mélangent les sécrétions capables de provoquer ces efforts de réaction, et les divers degrés de vitalité des germes qui fabriquent, suivant cette vitalité, suivant le milieu, des composés plus ou moins énergiques, et les portes d'entrée qui conduisent plus ou moins directement ces composés aux tissus, et les différentes sensibilités de ces tissus, etc., etc.

Quant à l'existence de principes antagonistes, c'est là une donnée dont les exemples se multiplient de jour en jour : la cellule pancréatique directement ou indirectement détruit le sucre ou en produit; le noyau possède une réaction chimique ou électrique inverse de celle de la périphérie; le globule blanc livre des ferments favorables ou non à la coagulation; la sensibilité se superpose parfois à la motricité, etc., etc.

Les sécrétions bactériennes influencent la nutrition, touchent aux échanges, aux mutations respiratoires, fonctionnelles ou autres; elles modifient les déchets; elles conduisent les tissus à engendrer ici des corps nouveaux, actifs, toxiques, là des corps connus, en proportion anormale.

Une partie de ces résultats dépend des réactions sécrétoires imposées aux glandes si variées de l'économie. Ces substances chimiques, nées de la vie des germes, agissent sur les liquides de ces glandes.

Le plus grand nombre fait baisser, conformément à ce que j'ai signalé avec Rüffer et Sherrington, le volume de la bile; quelques-unes altèrent sa constitution, diminuent, d'après Pisenti, sa richesse en principes solides. Cette notion n'est pas négligeable, car, d'un côté, tout le monde connaît les fonctions antiseptiques de cette bile, fonctions peut-être exagérées, quoique réelles, plus nettes dans l'intestin qu'*in vitro*; d'un autre côté, le rôle de la flore du tube digestif s'accroît de jour en jour.

La mydaléine, que fabriquent certains ferments figurés de la putréfaction, agit sur la source des larmes; des toxines spéciales jouissent de propriétés identiques soit à l'égard de la salive, soit vis-à-vis des sucs de l'estomac; d'autres influencent les fibres lisses, la pupille, engendrent la mydriase ou le myosis.

Ces liquides intestinaux sont tantôt en plus petite quantité, tantôt, au contraire, deviennent plus abondants. A cet égard, il faut rappeler que des éliminations se font au travers des parois du conduit alimentaire; parmi les principes formés par les agents pathogènes, il en est qui se rendent directement du sang dans la lumière de ce conduit; ces migrations ne se réalisent pas sans offenser la structure des couches profondes ou superficielles du tissu réticulé, de l'épithélium, des glandes, etc. Certaines toxines déterminent des contractions péristaltiques, des spasmes; des gaz, $CO^2$ d'après Schiff, $O^2$ suivant Bokai, font aussi apparaître ces contractions.

On voit donc se poursuivre, du côté de l'appareil biliaire, de la glande lacrymale, du tube digestif, etc., tant au point de vue moteur qu'au point de vue chimique, la série des réactions cellulaires produites par les toxines. — Il en existe d'autres.

Les modifications sanguines, lymphatiques, urinaires, thermiques, glandulaires, respiratoires, digestives, etc., s'accompagnent de désordres circulatoires. Manfredi, Traversa ont noté l'accélération cardiaque ; Kostiurine, Krainsky

ont enregistré le fait, en administrant la tuberculine ou des corps putrides. — J'ai vu, avec Gley, le cœur changer de volume, se dilater à la fin de l'injection, au point de ne plus battre; des phases d'arythmie précèdent ces accidents; en réalité, le muscle est modifié tantôt dans son volume, tantôt dans sa structure: ces modifications peuvent porter sur la vitesse, sur la tension, sur les qualités du contenu, etc.; des bruits de galop, des dédoublements, des faux pas, etc., en sont la conséquence. Ces troubles, quelquefois, correspondent à des névrites des plexus ou à la diminution de l'excitabilité tant du myocarde que du pneumogastrique. Les produits bactériens agissent donc sur la fibre cardiaque d'une façon directe, en la fixant en systole ou en diastole, comme ils interviennent d'une manière indirecte, grâce à leurs effets sur le sang, sur les capillaires, sur les centres nerveux, etc.

Il importe de mettre en relief, en raison de la gravité des lésions qui en dépendent, les réactions diverses de l'appareil circulatoire impressionné par les toxines.

En injectant de la tuberculine à des lapins, le professeur Bouchard a vu le fond de l'œil se congestionner; il a réussi à substituer l'anémie, la pâleur à cette congestion, en poussant dans les vaisseaux des toxines pyocyaniques. Cette observation a été le point de départ d'une série d'expériences, dont l'importance ne saurait échapper à personne, attendu que toute cause propre à régir les vaso-moteurs est capable de déterminer nombre de phénomènes.

Gley et Charrin ont montré que ces principes pyocyaniques élèvent la pression, paralysent les centres dilatateurs, retardent la vascularisation qui survient dans le pavillon de l'oreille à la suite de l'excitation du nerf auriculaire, accident désigné sous le nom de réflexe de Snellen-Schiff.

Si on remplace ces principes du bacille du pus bleu par ceux de l'aureus, par ceux du germe de la tuberculose, etc., on provoque des perturbations d'un autre ordre; on facilite l'élargissement des capillaires: on abaisse la tension; ces désordres circulatoires, récemment étudiés par Raczynski, accompagnés d'oscillations de pression, expliquent sans doute les palpitations des phtisiques, une foule de symptômes. Point intéressant! ces modifications sont souvent immédiates, tandis que si on use des produits diphtériques tétaniques, il faut savoir attendre. Chez les typhiques, dans la convalescence, on observe des phénomènes analogues; on peut faire valoir les mêmes arguments. — Ainsi, grâce à ces travaux de physiologie pathologique, qui demandent qu'on analyse dans les moindres détails les troubles symptomatiques, grâce aux méthodes que nous ne cessons de préconiser, grâce aux recherches qui exigent qu'on étudie les corps d'origine bactérienne comme on étudie, en toxicologie, en pharmacodynamie, le curare, la strychnine, par exemple, on arrive à savoir pourquoi, comment tel désordre, en particulier, apparaît; on n'est plus obligé de s'en tenir à la formule aussi vague que générale : « Les microbes créent la maladie à l'aide de leurs sécrétions ».

Ces réactions de l'appareil vaso-moteur en présence des toxines constituent peut-être une des modifications les plus importantes parmi celles que subit l'économie envahie par les infiniment petits. Nul n'ignore, en effet, la part considérable que prennent les dilatations ou les constrictions des capillaires à l'apport plus ou moins grand des principes alimentaires, à la facilité plus ou moins marquée avec laquelle les éléments solubles ou les globules sortent des vaisseaux. Élargir ou resserrer ces capillaires conduit à changer profondément la

nutrition, la composition d'une zone, d'un territoire, à faire d'un milieu un autre milieu, d'un terrain un autre terrain, à faire que la congestion succède à l'anémie ou la remplace, etc. : en matière de pathologie, les éléments constricteurs ou dilatateurs des petits vaisseaux ont une importance considérable.

Le plus souvent, que constate-t-on au cours de ces pyrexies infectieuses? On enregistre de la fièvre, de l'albuminurie, de la diarrhée, des sueurs, des modifications circulatoires ou respiratoires, des phénomènes nerveux, des changements dans les sécrétions, dans les glandes, dans la quantité de glycogène, de bile, etc.; or, à la faveur des expériences dont nous proclamons l'utilité, on saisit les raisons de ces symptômes. On n'est plus étonné de voir l'état fébrile s'installer, puisqu'on a appris que les substances bacillaires favorisent l'élévation de la température, l'augmentation de l'urée, de l'acide phosphorique, la diminution du chlore, imprimant aux échanges une foule de variations : les réactions tant anatomiques que fonctionnelles observées expliquent ces désordres.

On est à même d'expliquer les différentes classes d'albuminurie, attendu que ces substances bacillaires, comme l'ont vu Bokenham, Fenwick, pour la scarlatine, altèrent le rein en le traversant, ouvrant ainsi la porte aux germes qu'un épithélium intact retient longtemps, attendu que ces substances changent la constitution du sang ou de la lymphe, attendu qu'elles accélèrent ou ralentissent la circulation. On reconnaît ainsi que ces matières sont propres à engendrer les conditions les plus favorables au passage des éléments protéiques dans l'urine : lésions du tissu rénal, surtout des glomérules ou des tubes contournés, adultérations humorales, oscillations de vitesse, de tension; Max Hermann, Von Platters, Overbeck, Nussbaum, Zielonko, Runeberg, etc., en liant tantôt l'artère, tantôt la veine du rein, tantôt l'uretère, ont mis en évidence le rôle des facteurs circulatoires dans la genèse de ces albuminuries.

Les troubles digestifs, de leur côté, sont soumis, pour une part, aux réactions anatomiques; pour une autre part, ils obéissent aux modifications fonctionnelles. Les perturbations intestinales dérivent habituellement soit de l'inflammation des tuniques du canal alimentaire, des imbibitions osmotiques, des mouvements exagérés, soit de l'arrivée dans ce canal de principes irritants, soit de phénomènes vaso-moteurs; les toxines s'éliminent au travers de l'intestin, influencent les nerfs des vaisseaux, favorisent la flore digestive, déterminent enfin des entérites variées.

Qu'observe-t-on encore durant l'évolution des pyrexies? On observe une rapidité plus grande, parfois une irrégularité des mouvements respiratoires, la polypnée fébrile de Falck, de Gottstein, de Richet, des battements cardiaques précipités, arythmiques, dans certains cas des hémorragies, des sueurs profuses, des éruptions, des érythèmes, comme aussi du délire, des convulsions, du coma. On enregistre des réactions inflammatoires, toxiques ou fonctionnelles, qui se passent dans les organes thoraciques, dans les centres bulbaires, dans l'appareil vaso-moteur, dans le contenu des vaisseaux, dans le revêtement cutané, dans le cerveau, dans la moelle, etc.; grâce à ces processus on saisit plus aisément la genèse de ces phénomènes morbides, qui se présentent tantôt isolément, tantôt associés les uns aux autres en nombre plus ou moins considérable.

Ces réactions fonctionnelles, comme les réactions anatomiques, comme les réactions humorales ou chimiques, ont des durées, des évolutions variables. — Elles peuvent n'exister que pendant quelques instants, ou persister durant des jours, des semaines, des mois; elles peuvent procéder par crises, par accès,

par récidives, par intermittences ou progressivement ; elles peuvent avoir toutes les intensités, depuis les plus bénignes jusqu'aux plus graves ; elles peuvent ne laisser aucune trace de leur passage ou, au contraire, aboutir à des troubles indélébiles.

La qualité, la quantité du virus, les associations microbiennes, l'état du terrain, des organes, des tissus, l'action de l'hérédité, celle des agents physiques, toxiques, chimiques, les causes secondes, les maladies générales ou locales, les diathèses, les infections, les intoxications sont au nombre des influences qui régissent l'évolution de pareils accidents : les privations, le surmenage, la faim, la soif, les conditions extérieures, atmosphériques, les affections du névraxe, du foie, des reins, du cœur, du poumon, du tube digestif, les interventions thérapeutiques, les antiseptiques mis en jeu, la facilité de l'élimination, de l'atténuation des corps nuisibles, etc., tous ces éléments, tous ces facteurs agissent sur cette durée, sur la marche, sur la terminaison de ces accidents.

En général, la rapidité d'apparition de l'activité phagocytaire, plus encore des principes bactéricides ou antitoxiques, le degré de cette activité, l'énergie de ces principes, etc. : telles sont les conditions qui exercent peut-être le plus d'action sur la manière d'être de ces réactions des cellules, envisagées au point de vue anatomique, physiologique ou chimique, c'est-à-dire au point de vue des modifications de structure, de fonctionnement, de sécrétions.

# CHAPITRE VI

## GRAVITÉ, BÉNIGNITÉ DE L'INFECTION — PATHOGÉNIE PRONOSTIC

Conditions de gravité dépendant du virus. — Quantité. — Qualité. — Explication de l'influence de ces conditions. —— Agents atmosphériques. — Mécanisme de leur intervention. —— Conditions intermédiaires relevant et du virus et du terrain. — Rôle des portes d'entrée. — Explication des différences observées. —— Absorption. —— Conditions dépendant du terrain. — Rôle du froid, de la chaleur, des saisons, des agents aériens. — Rôle de la fatigue, du surmenage, de la faim, de la soif, du traumatisme, etc. — Rôle de la race, du sexe, de l'age. —— Mécanisme de ces influences. —— Rôle des intoxications du dehors, du dedans. —— Rôle des diathèses, des maladies viscérales. —— Rôle des associations microbiennes. — Mode d'intervention de ces causes. — Oscillations fonctionnelles : absorption. — Influences indirectes. —— Conditions de bénignité. —— Conditions dépendant du virus. —— Conditions dépendant de la porte d'entrée. —— Conditions dépendant du terrain. —— Opposition des conditions de bénignité et des conditions de gravité. —— Rôle des infections secondaires. — Formes, localisations du mal. — Le pronostic des infections. — Rapports de ce pronostic et du diagnostic.

Conditions dépendant du virus. — Mode d'action de la quantité. — Importance de la qualité. — Variations de la virulence. —— Intervention des agents atmosphériques. — Rôle de la pression, du mouvement, de l'électricité, de la température, des saisons, de la sécheresse, de l'humidité, de l'ozone, de l'oxygène, de la lumière. —— Action de ces agents sur la cellule bactérienne, sur la cellule organique. — Analogies de ces deux cellules. —— Explication des influences atmosphériques, de l'ancien génie épidémique, par la mise en jeu des effets de ces agents. —— Variations de gravité dépendant de la porte d'entrée. — Pénétration par les vaisseaux, par le tube digestif, par les voies respiratoires, par les séreuses, par la chambre antérieure, par la peau, par le derme, etc. — Explication des différences enregistrées. — Cultures diverses suivant les tissus ensemencés. —— Défenses naturelles variables dans le sang, dans la

bouche, dans l'estomac, dans l'intestin, dans les conduits aériens, dans les séreuses, dans les espaces sous-méningés, dans la chambre antérieure de l'œil, sous la peau, sur l'épiderme, dans les tissus. — Humeurs bactéricides, antiseptiques; phagocytose; défaut d'oxygène; présence d'acide carbonique; rapidité ou lenteur de la diffusion; barrières anatomiques. — Portes d'entrée; absorption. — L'intervention de ces facteurs dans un sens ou dans l'autre, leur présence, leur absence et le mécanisme de ces influences. — Rôle des espèces microbiennes. — Aérobies. — Anaérobies. — Rôle du froid, de la chaleur, des agents aériens. — Rôle de la faim, de la soif, du traumatisme, etc. — Rôle de la fatigue, du surmenage, etc. — Pathogénie de ces influences. — Ces interventions et les changements imposés au pouvoir bactéricide, aux activités phagocytaires, au terrain affaibli, à la pullulation des germes rendue plus rapide, au virus devenu plus abondant. — Rôle de la race, du sexe, de l'âge. — Milieux organiques différents. — Cultures plus ou moins faciles. — Rôle des intoxications. — Rôle de l'hydrémie, des maladies de la rate, des affections viscérales, humorales, des diathèses, des associations microbiennes. — Rôle des conditions sociales, des mœurs, des époques, etc. — Mécanisme de l'action de ces causes. — Influence indirecte sur le virus. — Oscillations de l'absorption. — Variations du terrain. — Hérédité indirecte. — Hérédité directe. — Germe inclus congénitalement; période latente. — Germe ovulaire. — Opinion de Baumgarten. — Travaux de Maffucci, de Francotte. — Le renforcement du virus, conséquence des modifications organiques. — Conditions de bénignité. — Défaut de quantité, de qualité pour le virus. — Inoculation dans un tissu défavorable. — Rôle de la porte d'entrée. — Intégrité et des solides et des liquides de l'économie. — Associations microbiennes. — Associations antagonistes. — Leur mécanisme. — Le petit nombre des microbes et les dangers de la lutte initiale inévitable. — Nécessité de la multiplicité des germes pour adapter aux besoins des parasites les tissus environnants. — Le défaut de virulence, l'absence de toxicité des sécrétions et l'intégrité des cellules qui triomphent. — Production de la lésion locale. — Sa signification. — Réaction de l'économie en défense. — Modes de production de cette lésion. — Son mécanisme. — Conditions de réalisation. — Analogies de divers actes : inoculation d'un animal réfractaire; mise en jeu d'un virus atténué, peu abondant; introduction de ce virus dans un tissu défavorable. — Localisation du mal. — Formes de l'infection. — Conditions de bénignité. — L'intégrité de l'organisme et le fonctionnement des barrières anatomiques, du pouvoir bactéricide, des activités phagocytaires. — Modifications réciproques dans l'antagonisme microbien par la concurrence vitale, plus encore par les produits solubles. — Nécessité du diagnostic pour établir le pronostic. — Obligation de recourir à des renseignements multiples dérivés de l'étiologie, de la séméiologie, des symptômes des lésions, de l'évolution, du génie épidémique, de l'examen du microbe, de ses cultures, de son inoculation, etc., pour asseoir ce diagnostic.

La modalité des symptômes, celle des lésions, sont soumises à une infinité de facteurs; parmi ces facteurs, il en est qui ont trait aux conditions de gravité ou de bénignité de l'infection. Ces facteurs, régisseurs du pronostic, sont nombreux, attendu que, la chose est aisée à comprendre, les uns dépendent du virus, les autres du terrain.

Par quels procédés les premiers comme les seconds influencent-ils le caractère des maladies virulentes? Telle est la question à résoudre. — Les notions étiologiques que nous avons développées nous ont appris que les germes devaient être suffisants en qualité et en quantité. Au point de vue de cet élément quantité, les travaux de Chauveau, de Watson-Cheyne, de Bollinger, de Gebhardt, de Wyssokowicz, de Grancher et Ledoux-Lebard, de Cadéac, de Shouwerth, de Preyss, etc., ont apporté une entière démonstration. Sur ce sujet, les recherches du professeur Bouchard sont particulièrement instructives, car elles ont établi que les variations de dose influencent la maladie jusque dans ses moindres manifestations.

La quantité mise à part, la qualité du microbe importe au plus haut point, d'autant qu'en dehors des agents pathogènes nettement différenciés, rien n'est mobile comme cette qualité. Nous sommes susceptibles d'avoir en nous des pneumocoques, des streptocoques, des staphylocoques, le pneumo-bacille de Friedlander, le bacille de Klebs et Löffler, peut-être celui de Gaffky, de



[A. CHARRIN.]

Koch, etc., sans en subir le moindre dommage, tandis que ces mêmes microbes peuvent, à un moment donné, causer la pneumonie, l'érisypèle, le phlegmon, la diphtérie, la fièvre typhoïde, la tuberculose, etc. Qu'on y prenne garde, cette mobilité dans la virulence ou plutôt les incessantes modifications du terrain qui donnent aux bactéries les plus vulgaires une puissance qu'elles n'avaient pas un instant auparavant, c'est là le fond de la médecine de tous les instants. Récemment, j'ai réussi, avec de Nittis, à éduquer le bacille subtil, le type du saprophyte; j'ai pu amener la mort en inoculant quelques dixièmes de centimètre cube d'une culture, dont 8 de ces centimètres cubes étaient au début inoffensifs; ces résultats montrent tout ce qu'il y a de contingent dans cette notion de pathogénie.

Cette question de la qualité des germes, au point de vue du pronostic, a une importance qui dépasse le sujet atteint, qui peut viser sa descendance, quand on est en présence, comme dans la syphilis, d'un mal transmissible.

De tout temps, on a incriminé le génie épidémique, ce génie qui fait qu'à chaque apparition la grippe change de physionomie. Les astres étaient accusés d'agir sur les épidémies; on incriminait aussi la pluie, la foudre, le froid, les vents, les tempêtes(1). Ces croyances se sont conservées, tout en subissant des modifications, sans que l'on soit parvenu, pendant longtemps, à dégager ce que renfermait de positif cet ensemble de notions. Aujourd'hui, on n'ignore pas que les agents atmosphériques impressionnent l'économie, que la lumière, par exemple, modifie, comme Bubner, Fubini, etc., l'ont reconnu, la chaleur interne, l'assimilation; on n'ignore pas que la circulation subit les effets des altitudes, des températures ambiantes, que la nutrition se ressent de l'humidité. Or, l'état du terrain entre en ligne de compte en matière de gravité ou de bénignité d'une infection quelconque, à ce point qu'on a pu dire que, sans créer le germe, ce terrain faisait pourtant la maladie. — Il importe de montrer que l'autre facteur, le virus, est à son tour impressionné.

La pression est capable d'atténuer les bactéries; toutefois, cette action appartient plutôt au domaine théorique. Quand, en effet, on soumet des êtres inférieurs à cette influence, on sait, depuis P. Bert, P. Regnard, Roger, qu'il est nécessaire d'atteindre des centaines d'atmosphères pour obtenir quelques modifications. On remédie à ce défaut d'intervention en établissant ces pressions sous des gaz qui par eux-mêmes affaiblissent les infiniment petits. C'est là un côté technique qui caractérise les expériences de d'Arsonval et Charrin, de Malfitano; une donnée qui, dans ces expériences, prouve le peu d'importance relative, dans les limites de ces recherches, du facteur physique pur, c'est que les résultats enregistrés ont oscillé suivant la mise en jeu de l'acide carbonique ou de l'azote, suivant la réalisation de ces pressions à l'aide de l'un ou de l'autre de ces corps, sans qu'on ait eu besoin de changer le nombre des atmosphères.

En ayant recours à ces procédés, on peut, à l'exemple du professeur Chauveau, faire fléchir la virulence de la bactéridie; il est également possible d'imposer des oscillations aux fonctions de sécrétion, de multiplication des germes pathogènes; mais ce sont là des études dont l'utilité franchit à peine les murs du laboratoire. — Ce sont encore des expériences de pure théorie qui montrent que la pesanteur change la forme des cultures, intervient en imposant des directions aux stries que le bacille de Zopf dessine sur agar en se développant.

(1) Voy. *Traité des maladies épidermiques de Kelsch*. — Voy. *Th. de Kolsky*, Moscou, 1892.

Il semble que, dans ces dispositions, il y ait quelque chose qui laisse soupçonner la mise en jeu de l'influence des lignes de force de Faraday.

Dans la nature, en pratique, nous ne pensons pas que les grandes dégradations de virulence soient attribuables à ces agents aériens; il serait cependant téméraire de leur refuser toute action, d'autant que, dans l'atmosphère, il est possible de rencontrer tel principe, différent de l'air, qui, en prêtant son concours, accroîtra la puissance de ces facteurs.

Les courants atmosphériques, les agitations, les déplacements, conséquences des vents, des orages, des tempêtes, des pluies, par le fait du mouvement et sans doute pour d'autres raisons, telles que l'intervention de l'oxygène, les attributs des rayons chimiques, calorifiques, etc., sont capables de modérer l'activité des microbes : Lezé a étudié la part de ces intempéries.

On a pu simuler plus ou moins grossièrement de telles influenees, en soumettant ces microbes à l'action des appareils centrifuges, suivant une technique préconisée par Scheurlen, Poehl, Bang, etc. Malheureusement, les appareils centrifuges usités sont relativement peu énergiques en matières de bactéries; des expériences en cours poursuivies par d'Arsonval, à l'aide d'un instrument donnant 50 000 tours et davantage à la minute, au lieu de 8 000 à 20 000, permettront d'étudier de plus près l'influence de cette force; toutefois, on peut craindre, en atteignant ces vitesses, de produire des sortes de dissociation moléculaire.

L'électricité a encore trop de progrès à réaliser pour que l'on soit autorisé à porter sur son rôle vis-à-vis des germes, au moins dans la nature, un jugement définitif. Plusieurs auteurs, parmi eux Prochownich, Spœth, Eohne, Bessmer, Mendellsohn, Spilker, Gottstein, Gautier, Laquerrière, Apostoli, etc., ont cherché à délimiter la part manifeste appartenant à ce fluide. On a constaté, notion facile à prévoir, que les effets dépendent de l'intensité, des différences de potentiel, de la durée du courant; avec 50 milliampères, par exemple, on ne tue pas l'aureus, qui, au contraire, succombe à 60 milliampères. D'un autre côté, sans changer ni le voltage, ni l'intensité, on détruit les spores du charbon, lorsqu'elles subissent pendant une heure cette influence, tandis qu'elles conservent leur vitalité, quand on réduit cette durée à quinze minutes. Ces effets, pour la majorité des expérimentateurs, ont paru plus sensibles au pôle positif qu'au pôle négatif.

Mais il faut avouer que, dans une foule de ces travaux, l'action isolée de l'électricité agissant par elle-même, en tant que fluide spécial, se dégage péniblement. Fréquemment, en analysant ces recherches, on s'aperçoit qu'en définitive le courant a dû intervenir en produisant de la chaleur ou en mettant en liberté des substances nuisibles aux bactéries, en dégageant l'énergie sous des formes physiques ou chimiques spéciales; on revient alors aux attributs du calorique ou des antiseptiques, dont le pouvoir n'est plus à démontrer.

Grâee à la haute compétence de d'Arsonval, j'ai pu réaliser des expériences qui échappent à ces critiques; les influences secondaires ont été écartées, du moins autant que possible; seul ce fluide a été mis en cause dans des conditions de puissance qui n'avaient jamais été réalisées. En le subissant le bacille pyocyanogène perd parfois la faculté de sécréter des pigments; puis la multiplication est atteinte à son tour; mais, en dépit de l'usage de ces courants à haute ou à basse fréquence, nous n'avons pas réussi à l'éteindre complètement. — On sait que ces courants de forme sinusoïdale font fléchir la pression, provoquent la vaso-dilatation, la sudation, des oscillations dans les échanges, dans l'urée, le

chlore, l'acide phosphorique; c'est dire, ou, plutôt, c'est prouver qu'ils impressionnent le terrain[1].

Il est juste cependant de remarquer que, dans une série de tentatives, si nous n'avions pas eu recours à un agent chromogène, nous aurions nettement déclaré qu'il ne se produisait aucune modification; pourtant, en raison de la contingence de cette propriété, les changements étaient manifestes. Ces données expliquent une fois de plus combien il est facile d'obtenir des résultats discordants, même en mettant en œuvre avec la plus entière bonne foi une technique que l'on croit identique à celle qui a été instituée pour poursuivre une expérience que l'on contrôle. — Ce sont sans doute des raisons de cet ordre qui expliquent les dissemblances des résultats obtenus; Bonome, Viola, Casciani sont parvenus, à l'aide de la haute fréquence, à rendre les toxines du streptocoque dix fois moins offensives, tandis que Marmier n'a pu atténuer les sécrétions; d'Arsonval et Charrin ont enregistré des effets tantôt positifs, tantôt négatifs; à vrai dire, ces effets positifs ont toujours été des plus minimes.

On a rencontré des microbes dans la glace, dans la grêle, dans la neige: ces constatations dues à Renk, Montefusco, etc., etc., prouvent que le froid, le plus souvent, les affaiblit, sans parvenir à les détruire. Avec d'Arsonval, nous avons dû atteindre — 40, — 65 degrés, utiliser l'air liquide pour atténuer, après des heures, l'activité du bacille du pus bleu; aussi, contrairement à la légende, voit-on des épidémies sévir en plein hiver. Assurément, les abaissements thermiques modèrent l'activité des infiniment petits, mais ces abaissements, nous l'avons établi, ont également sur nos cellules un fâcheux retentissement; Castets soutient que, dans ces conditions, le rein, le foie fonctionnent moins activement, que la toxicité des humeurs augmente, que les germes s'échappent plus aisément de l'intestin, que le sang, fait signalé par le professeur Bouchard, est moins souvent stérile.

La chaleur exerce une influence plus nette. Quand l'eau, quand l'humidité ne protègent pas les germes, cette influence se fait spécialement sentir; ces protections hygrométriques sont, du reste, souvent insuffisantes. Voilà pourquoi, à cet égard, malgré certaines doctrines, les journées sèches, lumineuses, chaudes, ne sont pas spécialement à redouter.

La dessiccation favorise ces effets; de nombreux travaux, ceux de Walliczek, de Guyon, d'Alessi, de Momont, de Sirena, d'Uffelmann, de Marpman, etc., entre autres, sur le bacille du côlon, sur le germe du choléra, de la dothiénentérie, de la tuberculose, prouvent la réalité de cette donnée aussi bien que ceux qui ont eu pour objet le pneumocoque, l'agent du tétanos, etc.; suivant les niveaux aériens, plus ou moins secs, Christiani recueille des agents variables au point de vue quantitatif ou qualitatif. En présence de ces résultats, on se demande s'il est utile ou nuisible de pratiquer les arrosages des chaussées, des rues, quand ces arrosages, et c'est ordinairement le cas, sont insuffisants; un petit volume d'eau placé dans une dépression dissout certains matériaux nutritifs; il constitue un milieu de culture; il faut tout entraîner.

L'état hygrométrique, l'humidité, dans la majorité des circonstances, interviennent d'une façon opposée; il suffit, pour s'en convaincre, de parcourir les études de Dempster sur le bacille d'Eberth, celles d'Ascher sur les pyogènes, celles de Diatroptow sur le contenu de la vase des puits, etc.; les grands mou-

(1) Voy. d'ARSONVAL, Soc. de biol., 1893.

vements de terrain qui aident à la diffusion des toxiques volatils ou des agents conservés à l'abri de la sécheresse réveillent les épidémies.

L'ozone a une action bien inférieure à celle de l'oxygène; Christmas l'a reconnu; je l'ai constaté, avec d'Arsonval, bien que nous ayons eu aussi, au cours de ces essais, des résultats positifs. Si on procède, par filtration, par contact intime, on obtient des effets bactéricides dus pour une faible part à l'ozone même, mais à la divisibilité infinie des liquides qui permet à l'air, à ses composants d'agir; ce corps atténue aussi les toxines.

A côté de la chaleur, et peut-être avant elle, parmi les agents atmosphériques propres à influencer la marche des virus, leur gravité ou leur bénignité, prend place la lumière. Arloing, Roux, Straus, l'ont prouvé pour la bactéridie; Palerme pour le vibrion cholérique, Janowski pour le bacille d'Eberth, Ledoux-Lebard pour celui de Löffler, Buchner pour celui du côlon ou le prodigiosus, Bordoni-Uffreduzzi pour le pneumocoque, Chmielewsky, Lubbert pour les pyogènes, d'Arsonval et Charrin pour le germe du pus bleu; Geisler, Raspe, Kotliar, Downes et Blunt, Marshall Ward, Tyndall Pansini, Tizzoni, Cattani, Duclaux, Frankland, Uffelmann, etc., ont également étudié le rôle du spectre. — Si une couche de liquide un peu épaisse, de quelques centimètres, entoure les germes, d'après Wesbrook, cette action est diminuée, annulée.

En présence de ces données, dont le nombre le dispute à la précision, on voit combien les agents atmosphériques sont capables d'agir sur les agents pathogènes, de les atténuer, il est vrai, plus encore que de les exalter, à ce point que l'on a eu recours au spectre pour s'opposer à l'évolution des pustules varioliques; Juhel-Renoy, après Finsen, a indiqué ce procédé qui vient d'Angleterre; malheureusement, on a choisi les couleurs les moins actives. Grâce à ces faits, on saisit les conséquences qui dérivent de ces notions, pour la compréhension du mécanisme de la bénignité ou de la gravité des infections; dès lors, avec Berger et d'autres, on se fait une idée de l'antique et mystérieux génie épidémique.

Si un virus déterminé, celui de la fièvre typhoïde, par exemple, a longuement subi l'action de la chaleur, de la sécheresse, de l'aération, de la lumière, on conçoit que si, d'aventure, il vient à pénétrer dans un organisme, à moins que cet organisme ne soit particulièrement en état de réceptivité, l'affection, qui en sera la conséquence, revêtira les caractères les plus estompés; le contact de l'air a paru, dans plusieurs cas, amender la bacillose du péritoine, d'après Tschégoleff[1]. — Il y a plus. — Les virus sont des poisons; or, on sait que la température influence les effets des corps toxiques; c'est ainsi qu'en été l'atropine atténue les effets de la muscarine, de l'aconitine, plus encore de la pilocarpine; durant l'hiver cette atténuation est à peine marquée; la thèse de Saint-Hilaire renferme à cet égard d'intéressants détails.

Il convient cependant d'avouer que les choses ne sont pas aussi simples qu'elles le paraissent tout d'abord, et cela par la raison que si la cellule bactérienne est soumise à ces influences, la cellule de l'économie, nous l'avons indiqué, ne leur échappe pas. On sait, en particulier, d'après Hénocque, que l'alimentation, que la chaleur, que l'exercice, etc., accélèrent l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine, alors que le jeûne, le froid, le surmenage, etc., l'abaissent.

Quand on saisit quelles modifications les agents aériens impriment aux virus, comme à nos tissus, on comprend que la grippe, que la pneumonie, que la

(1) Voy. Trav. de Kischensky, de Gatti, de Carle, etc. *Cent. f. allg. P.*, 1895, et *Rif. med.*, 1894.

dothiénentérie, que le choléra lui-même soient pour une part sous la domination de ces agents. — Weillinger a montré à quel degré le bacille du côlon, facteur de tant de maux, ressent ces influences, influences d'autant plus puissantes qu'elles s'exercent et sur la graine et sur le terrain (1).

On ne saurait trop insister, d'ailleurs, sur les ressemblances sans nombre qui rapprochent les unes des autres ces deux cellules. — Le polymorphisme les caractérise; les éléments figurés du sang sont sphériques à la manière des coques; les épithéliums, pour la plupart, sont allongés à la façon des bacilles; les fibres élastiques sont enroulées à l'exemple des vibrions. Les unes et les autres de ces cellules consomment de l'oxygène, de l'azote, exhalent de l'acide carbonique; les unes et les autres sont soit aérobies, soit anaérobies; les unes et les autres possèdent un noyau ou en sont dépourvues. Les unes et les autres, en dehors des albumines, des alcaloïdes, des diastases intimement unies au protoplasma, fabriquent des acides, des gaz, des poisons du sang, de la lymphe, du bulbe, des nerfs, des muscles, etc.; les unes et les autres, troublées dans leurs fonctions, dans leur nutrition, promptement, passagèrement, au plus fort de la lutte, ou plus tard après la mêlée, donnent naissance à des corps qui engendrent la dyspnée, l'entérite, des convulsions, des oscillations thermiques, des corps générateurs de désordres morbides, des corps toxiques, comme aussi des principes antitoxiques. D'ailleurs, suivant la conception du professeur Bouchard, il n'y a pas deux biologies, etc.; on peut, à cet égard, remarquer, avec Maragliano, que, si les toxines changent le sérum, les produits cellulaires, l'abrine, la ricine le modifient également (2); c'est ainsi qu'il devient globulicide dans la chlorose.

Les conditions qui régissent la gravité ou la bénignité des maladies virulentes tiennent soit aux germes, soit à l'économie; une seule est pour ainsi dire intermédiaire : celle de la nature de la porte d'entrée choisie par ces germes pour s'introduire.

L'injection dans les vaisseaux constitue le procédé qui rend leur diffusion la plus prompte; grâce à cette promptitude, les microbes se répandent dans tous les tissus avant d'avoir eu le temps de s'atténuer. Si la majorité d'entre eux est transportée dans des viscères dont la composition offre à leur évolution des éléments de médiocre qualité, il en est toujours quelques-uns qui rencontrent l'organe de prédilection.

Au cours de recherches, poursuivies avec Duclert, j'ai pu montrer combien un même bacille se développe différemment, suivant qu'on le dépose sur du foie, de la rate, du rein, du poumon, du cerveau, des muscles, de la moelle des os, sous le périoste, etc. Ces différences tiennent à ce que l'organisme est composé d'une série de milieux distincts justaposés, d'une collection de tubes de cultures renfermant des aliments divers, que les microbes par nature ou par habitude connaissent plus ou moins; ces différences tiennent aussi à ce que dans le canal alimentaire, le sang, les tissus, se rencontrent des principes nuisibles aux microphytes : Roger a classé les viscères par ordre de réceptivité suivant les bactéries.

Dans quelques circonstances, la porte d'entrée, suivant qu'elle est vasculaire

(1) Voy. pour les détails relatifs aux agents aériens, aux agents physiques, chimiques, le chapitre III. Voir aussi les articles de d'ARSONVAL, LEJARS, LE NOIR; de même pour les portes d'entrée, voir le chapitre III.

(2) Faits de l'abrine, de la ricine (EHRLICH). — Exp. inéd. (BOUCHARD) avec des sels de potasse.

ou cutanée, fera qu'un virus sera préservatif ou mortel; c'est l'histoire du charbon symptomatique, de la gangrène gazeuse; leurs germes probablement rencontrent trop d'oxygène dans le sang. — Il est admissible que ce soit encore l'histoire de certaines résistances, de certaines immunités partielles que l'on décèle chez des individus, chez des animaux passant leur vie dans des milieux d'hôpital ou de laboratoire; pour une très faible part, les substances vaccinantes ou du moins quelques substances vaccinantes, sont peut-être volatiles, à l'inverse de celles que l'alcool précipite; dès lors, à notre insu, les voies respiratoires peuvent les absorber par doses infimes mais répétées : je poursuis, avec de Nittis, des expériences propres, si la chose est possible, à éclairer ces questions.

La pathologie humaine nous offre des exemples typiques de ce rôle de la porte d'entrée. La variole congénitale est plus grave que la variole acquise; la première pénètre, au travers du placenta, dans le sang du fœtus; la seconde est obligée, avant d'infecter l'économie, de franchir le plus ordinairement l'arbre aérien. Et la syphilis héréditaire, que de distance entre elle et celle que contracte un adulte! Le chancre ne se voit pas; en revanche, accidents secondaires, accidents tertiaires, accidents cutanés, accidents viscéraux, tous sont confondus. Le virus, qui est entré librement par les vaisseaux, a eu vite fait de contaminer l'être entier; il n'a subi aucune étape dans les ganglions ou autres points préposés à la défense de l'organisme. — Injectez, comme l'ont fait Chauveau, plus récemment Straus, Saint-Yves Ménard, Chambon, le virus vaccin dans les veines d'un animal; il en résultera de la fièvre, des éruptions plus ou moins diffuses, et non des boutons localisés.

Les facteurs qui régissent les tensions superficielles, osmotiques, l'absorption, la dilatation des capillaires, l'état de leurs parois, la vitesse, la pression du sang, etc., entrent ici en ligne de compte; pour des toxiques, pénétrer plus ou moins aisément est chose importante.

Il est également permis de remarquer que plusieurs toxines, au cours des associations microbiennes surtout, agissent parfois en même temps; elles peuvent s'annuler, se neutraliser, ou, le plus souvent, se fortifier mutuellement : il y a là des questions de dose, de proportion, comme aussi des conditions d'attributs spéciaux. — Les lois des toxiques s'appliquent à ces composés; malheureusement, on les connaît trop peu pour déduire leurs effets nocifs de leur poids moléculaire, de leur poids atomique, en se basant sur les recherches de Poluta, Mendelejeef, Richet, etc.

Ainsi la qualité, la quantité du virus jouent un rôle dans les processus intimes qui gouvernent le pronostic. Le choix de la porte d'entrée, qui conduit au terrain que va gagner ce virus, intervient aussi. Il s'agit de voir si la vitalité de ce terrain, suivant les vraisemblances, exerce une influence; si cette influence existe, il faut établir quels mécanismes sont capables de la mettre en action.

Déjà nous avons vu que les oscillations thermiques font varier la nutrition, la résistance de l'économie[1]. — Hippocrate savait, et c'est une notion qu'il avait reçue en héritage de ce qu'il appelait déjà l'ancienne médecine, que le froid est cause des maladies aiguës, fébriles, des maladies infectieuses : amygdalites, pneumonies, pleurésies, arthrites, etc. Ce froid, dans ces conditions, n'a point

[1] Voy. pour ces questions de climat, comme pour celles qui ont trait aux professions, aux maladies antérieures ou associées, l'article de Bourcy (vol. I). Voy. aussi chapitre III. — La malaria, par exemple, est plus intermittente dans les pays froids. — La température agit sur les nerfs, la circulation, la peau, la digestion, etc., etc. — Voy. Exp. d'Uschinski.

apporté un germe du dehors; il n'a pas produit la solution de continuité par où aurait pu pénétrer l'une de nos bactéries familières; en revanche, il est parvenu à modifier les plasmas ou à troubler la série des actes mis en jeu par les cellules lymphatiques pour arrêter, détruire les microbes pathogènes, nos commensaux, quand ils tentent de forcer les barrières, de passer de nos surfaces tégumentaires dans nos tissus, dans nos humeurs. Plusieurs facteurs sans doute interviennent; néanmoins, la réalité de cette dernière interprétation a été établie expérimentalement par le professeur Bouchard; d'autre part, avec Castets, Lambert, etc., on sait que les abaissements thermiques perturbent la circulation, le fonctionnement du rein, de certaines glandes, accroissant ainsi la toxicité des humeurs.

Il est facile de vérifier l'exactitude de cette affirmation de Pasteur, à savoir que le sang normal ne renferme pas de micro-organismes; toutefois, on réussit à provoquer, sans vulnération, leur apparition rapide dans la circulation d'animaux sains, en soumettant ces animaux à l'application des causes qui sollicitent, chez l'homme, le développement des maladies parasitaires dites spontanées, de celles qui sont engendrées par ces agents pathogènes habitant nos cavités, restant inoffensifs jusqu'au jour où quelque facteur banal rend possible leur pénétration, leur pullulation.

Il serait aisé de multiplier l'énumération des causes propres à faire fléchir l'organisme, à aggraver le pronostic. La chaleur est de ce nombre, à la condition d'être élevée; celle qui ne va pas au delà de 39 ou 40 degrés n'agit point dans un sens défavorable; Maurel, qui a étudié la vie des leucocytes en les soumettant à des températures très variables, a reconnu que les mouvements de ces organites faiblissent beaucoup plus rapidement si on dépasse positivement la normale, au lieu de la dépasser négativement. Or, qui altère la cellule altère la défense et rend indirectement plus sévère la prognose de l'infection. Filehne, Lipari, Lode, etc., ont vu le froid faire évoluer des germes latents. — Les oscillations thermiques influencent l'action des poisons, partant des toxines; on sait que le curare agit moins sur la grenouille chauffée; inversement la vératrine, la muscarine sont plus actives en été; la digitale arrête le cœur des batraciens en systole, s'ils ont froid, en diastole, s'ils ont chaud; les abaissements thermiques ont une influence marquée sur l'intermittence de la malaria, ou, à d'autres points de vue, sur la digestion, l'irritabilité des nerfs, etc.

Le surmenage[1], le surmenage qui d'après Abelous livre plus de poisons, la fatigue de l'économie entière ou d'un appareil, les troubles des différents systèmes, l'épuisement nerveux, l'absence de réparation, la faim rendent aussi les infections plus redoutables. « La faim, dans les années de famine, ainsi que l'a rappelé le professeur Proust, en dehors de ceux qu'elle tue directement, crée une pathologie spéciale. » La famine, comme on l'a vu aux époques de la guerre de Trente Ans ou de la Fronde, amène des perturbations qui ne ressortissent pas seulement au manque de nourriture; le système nerveux entre en scène. — L'ozone agit également, en partie en réduisant la capacité respiratoire; on peut accuser aussi l'électricité, la lumière, les rayons chimiques ou autres, l'humi-

[1] Voy. pour la question du surmenage, le chapitre III. — Voy. aussi l'article de Marfan (vol. I). — Défaut de repos, de sommeil, entraînement, etc.; épuisement nerveux; auto-intoxications; désordres circulatoires, digestifs, sécrétoires, mentaux, fièvre; troubles du cœur, des vaisseaux, des poumons, des muscles, de la nutrition; surmenages locaux; surmenage général; surmenage des appareils, etc.: tels sont quelques résultats, quelques causes

dité, la sécheresse, les vents, les pressions, etc., agents qui interviennent et dans l'existence des êtres supérieurs et dans celle des inférieurs; nous avons, d'ailleurs, signalé ces données, de même le défaut d'oxygène, les résultats de l'internement, de la vie dans les prisons, dans les hôpitaux, etc.; il est vrai que des agents multiples font, à la fois, sentir leurs effets.

L'étude des causes nous a également appris combien la fatigue, le jeûne ou d'autres excès favorisent le microbe. Affaiblissement du pouvoir bactéricide, des activités phagocytaires, partant pullulation plus rapide des germes, virus plus abondant; tels sont, d'une part, les résultats engendrés par ces facteurs divers; tels sont, d'autre part, les changements propres à donner la clef du mécanisme de leurs actions. — Le genre de terminaison d'une maladie microbienne, le pronostic, dépendent encore de la race, élément mis de nouveau en valeur par Billings; ils dépendent du sexe qui agit surtout à l'heure de la puberté, de la menstruation, de la grossesse, de la lactation, de la ménopause, états capables d'intervenir grâce aux substances minérales en déficit, grâce au manque de fer livré par avance à un rejeton qui n'en trouvera pas assez dans le lait, grâce aux poisons internes, au glycose, etc.; ils dépendent de l'âge, avec ses étapes allant du nouveau-né au vieillard, etc. Le vomito est plus grave, sauf exception, pour le blanc que pour le noir; il en est de même pour la malaria; la péritonite infectieuse se montre plus dangereuse chez la femme; les années, avec la dentition, avec la croissance au début, avec les dégénérescences à la fin, ont également leur part. — La nutrition n'est pas la même en tout temps; l'enfant fait 1 gramme d'urée, l'adolescent $0^{gr},40$, l'adulte $0^{gr},30$, le vieillard $0^{gr},20$; chez le premier, à en croire Hochsinger, le paludisme présente rarement des phases d'apyrexie vraie. De plus, à côté des mutations nutritives, les mutations respiratoires oscillent plus ou moins; de 5 à 15 ans, les calories sont plus abondantes, d'après Bouchard, qu'à partir de la puberté. Aussi, quand on inocule identiquement le virus de la péripneumonie à deux veaux, l'un à la mamelle, l'autre plus ancien, il se développe, chez le premier, une maladie générale frappant les séreuses articulaires et viscérales; chez le second, se produit une lésion locale œdémateuse, au niveau du médiastin.

Il est aisé de comprendre pourquoi, suivant ces conditions de race, de sexe, d'âge, les milieux organiques changent, pourquoi les cultures sont difficiles ou faciles [1]. Quelques constatations éclairent ces influences; c'est ainsi que le curare, comme une foule de corps chimiques, impressionne davantage les femelles, d'après Preyer; or, les toxines sont des corps chimiques.

Pour celui qui cherche à pénétrer les raisons qui font que telle ou telle cause seconde aggrave une maladie donnée, les modifications apportées à l'activité phagocytaire apparaissent, dans une foule de cas, propres à fournir l'explication demandée. Cette activité fléchit sous l'influence d'une infinité de ces causes secondes; la chose a été établie pour la faim par Feser, pour la soif par Alessi, pour le surmenage par Zagari ou Innocente, pour les pertes de sang par Bocardi, par Bakounine; il en est de même pour le traumatisme : le bistournage et ses suites le prouvent.

La pénétration dans l'économie de différentes substances aboutit à cet abaisse-

(1) Voy. pour tous ces détails, le chapitre III. — Voy. également l'article de BOUCHARD (vol. I) relatif aux diathèses, prédispositions, tempéraments, constitutions, âge, sexe, races, races nègre, juive, anglo-saxone; voy. les particularités relatives à la phtisie, au tétanos, à la lèpre, à la dysenterie, à la malaria, au typhus, au vomito, aux suppurations, etc.

ment de l'activité. L'intoxication par les sels de plomb ou de mercure, par l'alcool, par les narcotiques, par la tuberculine, etc., d'après Charrin, Duclert, Massart, Bordet, Law, réalisent ces conditions; les diathèses, le diabète en particulier, introduisent des éléments qui assombrissent le pronostic; Bujwid, Ferraro, Preys, Shouwerth, Karlinski, Nicolas, etc., l'ont prouvé pour le sucre; d'autre part, le professeur Bouchard a montré que les sécrétions microbiennes possèdent le pouvoir d'inhiber les cellules chargées d'ingérer les bactéries; il a ainsi expliqué la pathogénie des désordres dus aux infections secondaires, du moins pour quelques cas; Gaertner attribue ce pouvoir à l'hydrémie, Mya à l'hématolyse, Bardach à la destruction de la rate. — Tout animal, porteur d'un viscère splénique altéré, pour ce dernier auteur comme pour Tizzoni, se trouve placé dans des conditions marquées d'infériorité, en particulier en matière de phagocytose. Il est vrai de dire que Martinotti, Barbacci, Kanthack, Charrin, etc., ne professent pas cette opinion; Tütine a vu des singes privés de ce viscère guérir de la fièvre récurrente aussi aisément que des témoins, et pourtant c'est dans ce tissu splénique que se réfugient les spirilles d'Obermeïer; Montuori estime que, suivant l'ancienneté de l'ablation de cet organe, cette ablation agit tantôt dans un sens, tantôt dans un autre; il faut compter avec les suppléances; Courmont incrimine plutôt l'espèce en cause, les modifications tantôt microbiophiles, tantôt bactériophiles du sérum. — Les détériorations du foie, des reins, du tube digestif, du pancréas, des poumons, de la peau, du système nerveux, des testicules, du corps thyroïde, en conduisant à l'auto-intoxication, à la glycémie, à l'hypo-nutrition, etc., aggravent le pronostic; les diathèses agissent dans ce sens. Dans d'autres circonstances, c'est en abaissant la puissance microbicide des humeurs, devenues plus propices à la germination, que ces causes secondes rendent l'infection plus sévère; c'est ce qui se passe quand, d'après Charrin ou Bianchi-Mariotti, on détruit les lobes thyroïdiens, ou, suivant London, au cours de l'urémie, à la suite des chocs nerveux, etc.

Une prédominance de l'élément aqueux permet à l'albus de se développer plus rapidement; l'hyperglycémie, la diminution des sels, dans des conditions données, la fatigue, les privations, etc., en font autant. D'ailleurs, d'une façon générale, tout ce qui porte atteinte à l'intégrité des solides, des liquides, à celle des systèmes, des viscères, est capable de compromettre la terminaison.

L'hérédité a sa part; j'entends ici l'hérédité indirecte, celle du terrain, celle qui contribue à former le tempérament, la constitution, la réceptivité, la prédisposition; parfois les rejetons de tuberculeux, plus encore de tuberculeuses, ceux qui sont indemnes de bacille acquièrent du poids péniblement, irrégulièrement, construisent défectueusement leurs tissus(1); cette évolution les rend plus vulnérables, plus aptes à bien accueillir un bacille venu du dehors, sans qu'il soit nécessaire d'admettre, avec Baumgarten, l'inclusion congénitale de ce bacille, son existence latente jusqu'à un moment spécial, ou sa pénétration ovulaire,

(1) J'ai obtenu des lapins nains issus de couples plus ou moins pyocyanisés; Feré a vu l'injection des toxines dans l'œuf produire des retards dans le développement; tous ces faits se corroborent, d'autant plus que les sécrétions bactériennes causent l'azoturie, et que j'ai enregistré cette azoturie chez des enfants d'infectés croissant lentement. Du reste, j'ai observé des lésions viscérales de début chez des rejetons de quelques mois; ces rejetons n'avaient pris que du lait; leurs humeurs, leurs urines étaient assez toxiques. Quel élément accuser, en dehors de l'hérédité pour expliquer la genèse de ces lésions nullement spécifiques?

pénétration réalisée par Maffucci, puis, dans des conditions spéciales, par Francotte, etc. ([1]).

A d'autres égards, les empoisonnements, les souffrances physiques ou morales, les affections organiques, les diathèses, les conditions sociales, les mœurs d'une époque qui font que tantôt le surmenage tantôt le luxe ou comme autrefois les guerres entrent en scène, toutes ces conditions, avec elles la misère, les associations bactériennes, etc., facilitent la pullulation des germes ([2]).

Ces conditions, pour la plupart, n'agissent pas directement sur le virus. C'est en modifiant l'économie, c'est ordinairement quand on laisse fléchir la phagocytose, que ce virus, par une sorte de choc en retour, se trouve favorisé. — On peut aussi, puisqu'il s'agit de l'intervention de principes chimiques, invoquer les facteurs qui régissent l'absorption, tels que la pression, la vitesse de la circulation, l'inanition, l'état des nerfs, la nature des tissus ou des couches absorbantes, les mouvements thoraciques, la respiration, etc.

Il est aisé, en prenant le contre-pied de ces conditions, de ces mécanismes, capables d'aggraver les infections, de reconnaître comment interviennent les agents qui les atténuent.

Si le virus manque de quantité, si les microbes sont peu nombreux, ils périssent dans la lutte inévitable qu'ils doivent soutenir pour s'installer dans l'être envahi; ils ne peuvent ni transformer les tissus environnants, ni les adapter à leurs besoins; dans les parties solubles introduites avec eux, la dose de toxines capable d'hydrater, de peptoniser, etc., est insuffisante. L'absence de virulence, l'absence de sécrétions nocives, ne leur permettent pas de faire dégénérer les cellules; ces cellules les englobent : fréquemment, dans ces circonstances, tout se réduit à une lésion locale.

Le professeur Bouchard a fait ressortir avec netteté la haute signification de ces lésions. L'œdème, la diapédèse, la prolifération, la phagocytose qui les constituent, sont les manifestations des réactions de l'organisme en défense; elles indiquent une bénignité relative. Les actions réflexes, la chimiotaxie, les propriétés vaso-motrices des toxines, le pouvoir d'inclusion, l'état bactéricide, les font naître. — Pour Hamburger, la congestion veineuse est défavorable aux germes.

Inoculez des bactéries à un animal dans le tissu conjonctif sous-cutané; ces bactéries abondantes, actives, rencontrant un terrain prédisposé, déterminent une maladie générale. — Vous ne produirez aucun phénomène, ou vous engendrerez tout au plus un léger foyer inflammatoire, soit en vaccinant partiellement le sujet, soit en atténuant les germes, soit en réduisant le volume introduit.

La clinique nous apprend, d'ailleurs, que les tuberculoses limitées à la peau, à une articulation, sont moins redoutables; elle apprend aussi que le bacille de Löffler qui ne quitte pas l'amygdale, que le pneumocoque qui ne franchit pas le poumon, causent des affections parfois sérieuses, mais toujours plus légères que lorsque ces microphytes se répandent dans le sang. — On peut encore aboutir à la réalisation de ces lésions locales en pratiquant l'inoculation dans un tissu défavorable à la multiplication des microphytes; agir ainsi revient à déposer ces microphytes chez une espèce réfractaire. Dans ces cas où la porte d'entrée fait sentir son influence, c'est la région qui possède en quelque

([1]) Voy., pour l'hérédité, le chapitre III et l'article de Le Gendre (vol. I). L'hérédité touche à l'infection directement ou indirectement; les hérédités individuelle, familiale, tératologique, nerveuse, diathésique, générale, etc., sont en effet propres à agir sur le terrain.

([2]) Voy. chap. III et VII.

sorte l'immunité, une immunité locale; l'aureus introduit dans une glande sudoripare où il rencontre des acides gras, des couches épaisses, borne son action au furoncle; dans la moelle osseuse, il fait l'ostéo-myélite aiguë.

L'état de la circulation, plus encore du névraxe, d'après Trambusti, Comba, les vaso-moteurs dilatés ou resserrés, la lenteur du courant, influencent la greffe des germes en un point donné. — Ces manifestations morbides, ces aspects extérieurs du mal, ces localisations subissent, en définitive, l'influence d'une série de conditions : espèce microbienne, virulence, dose inoculée, activité des toxines, porte d'entrée, âge, sexe, hérédité, causes secondes, associations bactériennes, état des organes, surtout de l'appareil circulatoire, du névraxe, lésion antérieure, etc.

Comme pour la gravité, les modalités tant statiques que dynamiques du terrain interviennent dans le mécanisme des conditions de bénignité; l'intégrité des défenses anatomiques ou chimiques, celle des appareils, des viscères, des humeurs, des réactions nerveuses, des phagocytes; l'association de microbes capables de se combattre, etc., entrent en ligne de compte. Ces facteurs le plus souvent sont diamétralement opposés à ceux qui aggravent le mal; à cet égard, la nature de ce mal exerce sa part d'influence; aussi est-il nécessaire de le reconnaître avec précision.

Si on veut asseoir solidement le diagnostic, il faut tenir compte de ces données qui agissent sur les symptômes, sur les lésions, sur l'évolution; il faut interroger les renseignements étiologiques, le génie épidémique; il faut utiliser les réactions déterminées par certaines toxines, par la tuberculine, par la malléine, bien qu'on ait exagéré la valeur de ces phénomènes; il faut inspecter les excreta, les soumettre aux réactifs histologiques, les inoculer, etc.

Pour le pronostic, le parfait état de conservation des éléments anatomiques, une alcalinité, une minéralisation physiologiques des plasmas, d'après Büchner, un fonctionnement irréprochable des appareils, la vie en plein air, en pleine lumière, sans humidité, sans trop de poussière, l'éloignement des motifs de refroidissements successifs, etc., telles sont, en dehors du virus considéré en lui-même, quelques-unes des conditions capables d'atténuer les atteintes du mal. Certains phénomènes, la fièvre, en particulier, obscurcissent ce pronostic; souvent nuisible, l'hyperthermie d'après Filehne, Cheinisse, etc., serait parfois utile.

Parfois aussi, cette atténuation du pronostic relève de la mise en action d'un antagonisme; on a vu le bacille pyocyanogène, le streptocoque, le pneumocoque, le bacille de Friedlander, etc., combattre l'évolution de la bactéridie, des agents de la tuberculose, du cancer; des expériences du professeur Bouchard, de Woodhead, de Cartwright Wood, de Büchner, etc., l'attestent. Il est facile de comprendre qu'une poussée antérieure du même mal, ayant créé un état réfractaire plus ou moins parfait, interviendra dans un sens analogue.

Toutefois, nous l'avons fait pressentir, les infiniment petits se combattent exceptionnellement, du moins dans la pratique; en théorie, *in vitro*, ces êtres, en évoluant dans un bouillon unique, se nuisent mutuellement et par concurrence vitale et par la fabrication des matières dites empêchantes. Vis-à-vis de lui-même, un seul de ces êtres ne se conduit pas autrement; le professeur Bouchard a nettement mis en évidence ces mécanismes d'arrêt. Il est vrai que dans l'organisme vivant les aliments sont en quantité suffisante; d'autre part,

les toxines, à coup sûr nocives pour les cellules bactériennes, sont ordinairement encore plus dangereuses pour les éléments anatomiques des tissus.

Ces associations microbiennes, ces infections secondaires, ici comme à chaque instant mises en cause, jouent dans la pathogénie générale de l'infection un rôle, dont l'importance démontrée et par l'observation et par l'expérience exige des développements.

# CHAPITRE VII

## ASSOCIATIONS MICROBIENNES — IMPORTANCE DES INFECTIONS SECONDAIRES — PATHOGÉNIE DE CES ASSOCIATIONS, DE CES INFECTIONS — MÉCANISME DE LEUR ACTION

Fréquence des infections secondaires. — Rôle des différentes maladies. — Prédominance des affections virulentes dans la création de ces infections secondaires. — Intervention des germes du tube digestif, des voies respiratoires, de l'appareil génito-urinaire, du revêtement cutané. — Bactéries spécifiques. — Bactéries non spécifiques. — Conditions favorisant leur évolution. — Modifications de l'économie provoquées par des maladies de diverses classes. — Analogies de ces modifications. — Analogies des différentes cellules parasitaires ou organiques. — Symptomatologie, pronostic, diagnostic des infections secondaires. — Leur intervention dans des affections spéciales. — Rôle des substances putrides. — L'infection favorise l'infection. — L'infection exceptionnellement combat l'infection. — Mécanisme des atténuations. — Mécanisme des exaltations. — Variations suivant le terrain.

Fréquence des infections secondaires. — Apparition des infections à la suite des dystrophies élémentaires autonomes; à la suite des maladies par réactions nerveuses; à la suite des diathèses; à la suite des infections. — Genèse de ces infections. — Chute des barrières anatomiques. — Modifications des humeurs. — Rôles des affections bactériennes du tube digestif; des voies respiratoires; de l'appareil génito-urinaire; du revêtement cutané, dans la production des associations microbiennes. — Explication de ces rôles. — Flore des cavités ouvertes à l'extérieur. — Pullulation de cette flore. — Ouverture des portes d'entrée. — Nature des bactéries des infections secondaires. — Bactéries non spécifiques. — Bactéries demandant des auxiliaires pour triompher. — Pathogénie des conditions favorables à ces bactéries. — Changements chimiques des humeurs. — Pouvoir bactéricide variable. — Débilitation des cellules. — Phagocytose inhibée. — Parallèle entre les modifications causées par l'infection et les changements engendrés par les maladies à dystrophies élémentaires autonomes, à réactions nerveuses, à troubles nutritifs. — Explication des analogies de ces troubles. — Similitude des cellules parasitaires et des cellules organiques. — Symptomatologie des infections secondaires. — Leur diagnostic. — Variations du pronostic. — Rôle de ces associations microbiennes dans les infections définies, spéciales. — Choléra. — Tétanos. — Fièvre typhoïde. — Charbon symptomatique. — Furonculose. — Observations du professeur Bouchard. — Pathogénie de ces influences. — Les substances putrides. — L'infection favorise l'infection. — L'infection exceptionnellement combat l'infection. — Atténuation de la bactéridie par des germes auxiliaires. — Mécanisme de cette atténuation. — Modifications de forme, de virulence. — Intervention des toxines. — Rôle des moisissures, des parasites divers. — Concurrence vitale. — Matières empêchantes. — Consommation de l'oxygène. — Comment l'infection aggrave l'infection. — Inhibition des activités phagocytaires. — Intervention des vaso-moteurs. — Absence des plasmas bactéricides. — Substances prédisposantes.

Les médecins ont remarqué depuis longtemps que les maladies infectieuses pouvaient accompagner ou suivre des états morbides, qui semblaient avoir avec ces maladies des relations dont l'existence n'avait certes point échappé à

la vieille clinique, mais dont, pour elle, la pathogénie était restée obscure. C'est que, quelque banale, et nous dirons même naïve, qu'elle puisse paraître dans sa forme, elle est essentiellement vraie, la proposition qui se formule ainsi : « Il est difficile de devenir malade, quand on est réellement bien portant. »

Si l'on se représente, en effet, quels sont les agents habituels des infections secondaires, on reconnaît que la plupart d'entre eux sont loin d'être placés au sommet de l'échelle de la virulence. Ce sont les microbes du pus, des ulcères, des gangrènes, des fausses membranes, des inflammations des séreuses ou des organes des sens ou des viscères respiratoires, etc.; on y trouve exceptionnellement le bacille du choléra; on n'y rencontre ni celui de la syphilis, ni celui de la morve, pas davantage la bactéridie charbonneuse. Ces agents habituels des infections secondaires, placés au-dessus des saprophytes, mais au-dessous des bactéries hautement différenciées physiologiquement, de celles qui plus souvent que d'autres viennent du dehors, engendrant une affection semblabe à elle-même, variant peu, révélant un rapport constant entre l'effet et la cause, une affection fréquemment influencée par une thérapeutique spéciale; ces agents ont besoin, pour devenir eux-mêmes pathogènes, de se développer soit sur des terrains dont la composition chimique facilite leur multiplication ou l'éducation de leur virulence, soit dans des organismes dont les cellules sont devenues trop faibles pour la lutte, dont les portes d'entrée sont librement ouvertes. — Ainsi comprise, dans son sens le plus large, l'infection peut être secondaire à une maladie, quel que soit le groupe auquel cette maladie appartienne.

Un traumatisme déchire les tissus, diminue leur résistance (1), rompt les vaisseaux, ouvre les voies d'absorption; qu'un microbe passe; il trouve là des conditions favorables ; il crée une infection secondaire à ce traumatisme. C'est l'histoire de la plupart des complications bactériennes de la chirurgie : c'est celle de la tumeur blanche qui fait suite à l'entorse du scrofuleux; c'est celle de l'expérience mille fois citée de Max Schüller; c'est, en pathologie interne, celle de la bacillose, de la pneumonie succèdant aux contusions thoraciques.

Il en est de même dans la catégorie des affections par réactions nerveuses, conformément à la classification du professeur Bouchard. Le système cérébro-spinal modifie les milieux locaux, en créant des congestions ou des anémies régionales, dans le poumon, par exemple, sous l'influence des troubles abdominaux; les réflexes cardiaques, ceux du nez, de la gorge (2), les impressions portant sur les diverses sensibilités concourent au même but; or, on sait la fréquence des hypostases, des pneumonies bâtardes chez les hémiplégiques ou les paralytiques généraux; on sait celle des pneumonies du vague (3) bien étudiées par H. Meunier, etc. Dans l'intimité des tissus, ce système nerveux fait varier la température, accélère ou ralentit la consommation du sucre, change le bouillon de culture, inhibe la vie cellulaire, parfois s'oppose, grâce à la paralysie des vaso-dilatateurs, à l'arrivée des phagocytes. Enfin, ce même appareil, en provoquant l'apparition de perturbations du côté des muqueuses, du côté de la peau, peut, lui aussi, ouvrir des portes d'entrée, faciliter les poussées érysipélateuses,

(1) Voy. chap. III.

(2) Voy. les travaux de François-Franck. — Voy. les réactions nerveuses.

(3) Récemment, on a soutenu, à nouveau, que les lésions nerveuses, en particulier celles du bulbe, étaient capables de provoquer à elles seules une véritable inflammation. — Le plus ordinairement, ces lésions préparent le terrain aux agents pathogènes.

phlegmoneuses, gangreneuses, sans parler des abaissements de vitalité, des altérations humorales, résultats d'un influx nerveux anormal.

L'influence des maladies de nutrition, dans la préparation des infections, est parfois plus manifeste encore : le type de ces maladies, au point de vue où nous nous plaçons, est assurément le diabète sucré. Le bacille de Koch évolue à son aise chez le diabétique, parce qu'il y trouve les mêmes éléments que dans son habitat naturel, la vache laitière. Et l'on ne peut s'empêcher de rapprocher cette donnée de cette démonstration du sucre favorisant *in vitro* le développement de certains agents générateurs d'affections à forme tuberculeuse, quand on ajoute ce corps au substratum des cultures. De plus, les recherches de Bujwid, de Ferraro, de Shouwert, de Preys, de Nicolas, de Karlinski, etc., nous ont appris que la glycose affaiblit la résistance des cellules de l'organisme; c'est même là une des causes importantes capables de favoriser l'infection secondaire, du moins pour les microbes de la suppuration, de la gangrène, ou encore pour le muguet injecté dans le sang. Il est vrai que ces données sont infirmées par Herman; toutefois, les effets si manifestes de ces injections conduisent à penser que cette glycose n'est pas indifférente.

Il serait facile de montrer que les poussées arthritiques, sur la peau ou sur les bronches, sont également capables de faire tomber les barrières épithéliales, par conséquent, de préparer, de leur côté, la voie à l'infection seconde, en permettant aux bactéries de s'introduire en masse, en quantité, facteur dont l'importance n'est plus à établir. — Reste la classe des maladies infectieuses primitives, auxquelles font suite des maladies égalemcnt infectieuses, mais engendrées par un microbe distinct.

Les infections qui se surajoutent à d'autres pyrexies sont nombreuses; les localisations multiples qu'elles déterminent avaient porté les premiers microbiologistes à chercher l'explication de ces faits dans l'existence d'une même bactérie capable de frapper successivement des appareils, des organes très éloignés les uns des autres : c'est ce qu'on peut appeler la période uniciste ou du monomicrobisme. S'en tenir à cette manière de voir serait méconnaître les progrès de la science.

Il convient, d'ailleurs, à la suite des découvertes qui s'accumulent chaque jour, d'établir des divisions. Actuellement, on tend à admettre que les bactéries se prêtent un mutuel appui : elles forment leurs colonies, leurs cités. Un premier groupe ouvre la brèche par laquelle vont passer les parasites qui végétaient aux alentours; la maladie primitive appelle la maladie seconde; c'est le polymicrobisme; aussi ce sont ces cas, et ceux-là seulement, qu'on désigne habituellement sous le nom d'infections secondaires.

La clinique depuis longtemps avait fait pressentir la fréquence de ces associations microbiennes; elle avait établi les relations de la scarlatine, de la diphtérie, de la coqueluche, de la dothiénentérie, de la pyohémie, des fièvres éruptives, des broncho-pneumonies, de la plupart des endocardites, de nombre de néphrites, voire de certaines affections nerveuses, etc.

Les recherches de loboratoire sont venues confirmer les enseignements de la vieille médecine. — Brieger, Rosenbach, d'autres avec eux, ont reconnu que ce n'est pas le bacille d'Eberth, mais bien les agents habituels de la suppuration qui, le plus souvent, donnent lieu aux abcès que l'on voit survenir au déclin de la fièvre typhoïde; Piron a décelé ces agents dans les collections purulentes de paludécns; Babès s'est attaché à montrer qu'à la suite du microbe de

la tuberculose travaillent des bactéries diverses; Spengler, Schabad, Maragliano, Petruscky, Stern, Hirschler ont rendu manifestes des combinaisons de germes dans la pneumonie, la phtisie, la fièvre puerpérale. — Aujourd'hui, ce ne sont plus uniquement des affections banales, qui, pour évoluer, réclament la mise en jeu de plusieurs infiniment petits; ce sont encore des maladies considérées comme spécifiques : c'est le choléra, la dothiénentérie, la diphtérie, le tétanos, la peste, la lèpre, etc.; dans un récent rapport, Löffler prétend que la résorption des produits putrides issus de la vie des hôtes des cavités respiratoires ou digestives facilite la pullulation du germe qui porte son nom; il y a longtemps que le professeur Bouchard a mis en évidence le bien fondé de cette opinion pour l'aureus, facteur de la furonculose [1]. « Rien n'est un; tout est plusieurs » : Gœthe a raison.

Une maladie infectieuse poursuit son évolution ou même elle touche à sa fin: la convalescence a commencé : que faut-il pour que sur elle se greffe une infection secondaire ou mixte, suivant l'heure tardive ou prompte de l'association? Il faut évidemment, avant tout, un microbe venu du dehors, plus fréquemment du dedans. Or, nos tissus profonds, comme les végétaux, sont fermés aux milieux ambiants par des revêtements muqueux ou cutanés, revêtements que les microphytes ne franchissent que difficilement. Il n'y a pas, comme chez les Invertébrés, communication entre ces tissus et le monde extérieur, dont les germes, sauf exception, ne pénètrent pas dans l'intimité.

C'est sans doute pour cette raison que nous voyons les déterminations parasitaires secondaires suivre de préférence les maladies du tube digestif, des voies respiratoires, ces parties de nous-mêmes qui, nous l'avons rappelé, continuent, suivant l'expression de Cl. Bernard, à faire partie du monde extérieur, ce monde si riche en microbes. Les infections cutanées, celles des organes génito-urinaires, pour de pareils motifs, figurent également parmi les troubles qui créent le plus volontiers ces infections secondaires : aussi est-ce autour de ces quatre points de repère que se groupent les principales de ces infections. — Les angines ouvrent la voie aux septicémies, de même les entérites, les ulcérations de la dysenterie, de la fièvre typhoïde, de même les bronchites, les broncho-pneumonies, les uréthrites, les cystites, de même, avec plus de fréquence encore, les affections cutanées.

Pour qu'une maladie infectieuse prenne naissance, il faut un microbe et un terrain sur lequel ce microbe puisse se développer librement. Si ce parasite appartient aux spécifiques, il s'installera victorieusement dans l'organisme, alors même que cet organisme n'aura été antérieurement ni débilité, ni modifié; c'est le cas, dans une certaine mesure, pour le virus syphilitique; si, au contraire, on se trouve en présence d'un bacille doué d'une spécificité médiocre, il faudra en quelque sorte lui venir en aide. — Quand on injecte les agents figurés de la suppuration sous la peau d'un animal, souvent on n'obtient que des résultats négatifs; mais, lorsqu'on dilacère le tissu cellulaire par une injection de liquide assez considérable, lorsqu'on affaiblit les cellules soit mécaniquement, soit en diluant leurs matériaux nutritifs, les tentatives ont chance de réussir; elles auront aussi chance de réussir, si, au lieu d'une ou deux gouttes, on inocule de grandes quantités de culture, puisque, d'après

[1] Ces associations sont nombreuses; pourtant, plusieurs échappent, à ne tenir compte que des techniques usuelles; on varie peu les moyens de culture; aussi on ne recueille guère que les agents qui poussent sur les milieux employés; les anaérobies souvent ne sont pas recueillis; habituellement, on cultive seulement au contact de l'air.

les expériences de Chauveau, Watson-Cheyne, Bouchard, etc., le nombre importe.

Or, précisément, nous l'avons remarqué au début, la plupart des agents des infections secondaires ne possèdent, à l'état naturel, qu'une faible spécificité; ils ont besoin d'être soutenus dans leur lutte; c'est ce soutien que leur prête pour ainsi dire le mal primitif. Par quels procédés? C'est ce qu'il faut voir.

L'infection primitive modifie la chimie de l'organisme, et cela pour plusieurs raisons. En premier lieu, les ferments figurés parasitaires fabriquent des produits solubles qui se mélangent aux humeurs normales; en second lieu, l'économie attaquée, envahie au cours de la maladie, n'élabore plus physiologiquement la matière. Les recherches du professeur Bouchard ont, en effet, établi que ces produits solubles nouveaux s'éliminent par les reins, fait qui implique leur existence dans l'intérieur du corps; l'analyse a de plus révélé que bien souvent le sucre, l'oxygène, les sels du sang diminuent, que bien souvent aussi le pouvoir germicide, la puissance phagocytaire subissent des atteintes. D'autre part, si on étudie aux émonctoires, en particulier dans l'urine, l'état des déchets de la nutrition, on trouve, au point de vue des substances extractives, de l'urée, de l'acide urique, des albumines, etc., des modifications qui mettent en évidence les troubles survenus dans la vie des organites eux-mêmes. Dès lors, ces transformations pourront changer le bouillon de culture d'une façon heureuse pour le bacille à venir; elles pourront imposer des variations au pouvoir bactéricide ou antitoxique des plasmas.

Il faut également savoir que l'infection primitive débilite nos éléments anatomiques; il suffit, pour en avoir une preuve grossière, de considérer, en dehors des altérations viscérales, ce qui se passe parfois du côté des ongles, des poils, des cheveux, après la fièvre typhoïde, du côté de l'épiderme, à la suite de la scarlatine, etc. Rien ne nous empêche d'admettre qu'une déchéance analogue frappe celles d'entre les cellules qui, suivant la théorie de Metchnikoff, sont plus spécialement chargées de la lutte contre les envahisseurs; l'expérience prouve, en effet, que, chez les infectés, ce mode de protection est en souffrance. — D'ailleurs, l'hématologie ne nous montre-t-elle pas les altérations fréquentes de quantité, de qualité, portant sur les globules, sur les leucocytes?

En outre, les éléments nerveux qui régentent la nutrition ne subissent-ils pas l'atteinte des sécrétions bactériennes (¹)? La preuve, c'est que des toxines agissent sur les vaso-moteurs, sur le cerveau, sur la moelle, sur les troncs périphériques; grâce à ces actions, ils régentent l'excitabilité musculaire affaiblie ou accrue, les réactions des plexus, sans excepter ceux du cœur, etc. On conçoit par là de combien de façons le terrain de culture pourra être préparé, sans parler des effets d'exaltation directe, comme on en voit in vitro : aureus et bacille de Pfeifer, tuberculine et streptocoque, toxine tétanique et divers germes chromogènes, etc.

La maladie première, grâce aux bronchites, aux entérites, aux dermatites, etc., fréquemment facilitera ou réalisera la chute des barrières protectrices; par ces brèches passeront les nombreux bataillons qui sont à demeure au sein de nos cavités digestive, respiratoire, génito-urinaire, à la surface de nos téguments;

(¹) C'est à l'aide du virus pyocyanique qu'a été réalisé le premier accident nerveux dû à des toxines; de même, c'est en agissant sur le bacille du pus bleu qu'on a démontré expérimentalement l'influence du névraxe sur l'infection. — Ces découvertes de Charrin et Rüffer ont reçu de nombreuses confirmations (Helman, Roger, Bourges, Vincent, Vaillard, Roux, Yersin, etc.).

ces ennemis sont prêts à nous surprendre, dès que notre résistance faiblit, dès que la phagocytose n'est plus suffisamment active pour les détruire.

D'autres considérations peuvent être invoquées, car il existe une grande ressemblance entre les procédés employés par l'infection et les moyens utilisés par des maladies d'un autre ordre pour favoriser l'entrée en scène des germes secondaires.

La cellule du diabétique ne travaille-t-elle pas à l'accumulation dans les tissus d'une substance chimique spéciale, le sucre? La cellule du diabétique n'élabore-t-elle pas souvent d'une façon anormale, ainsi que le prouvent l'azoturie, la phosphaturie, l'albuminurie, compagnes si fréquentes de la glycosurie? En définitive, les recherches du professeur Gautier ne nous ont-elles pas appris qu'il n'existe pas une énorme différence entre certains produits de sécrétion des cellules de l'organisme et des principes nés des cellules végétales? Les unes, parmi ces cellules, ne peuvent-elles pas engendrer des substances pyrétogènes(1), comme dans la goutte, des substances provoquant la dyspnée, le délire, les flux intestinaux, comme dans l'urémie? les autres, l'expérience le démontre, ne donnent-elles pas naissance également à des corps élevant la température, à la pyrotoxine de Centanni, à des corps créant l'oppression, l'ataxie cérébrale, l'entérite? Les premières, comme les secondes, produisent des composés stables, des gaz, gaz de la plèvre, gaz de la vessie, etc.; elles font apparaître et des toxiques et vraisemblablement des produits antitoxiques. Tous ces organites, en un mot, ne possèdent-ils point des propriétés capables de modifier la constitution chimique des milieux intérieurs, la teneur en glycogène, en sucre, partant des bouillons de culture(2)?

La pathologie générale se refuse à établir des différences radicales, fondamentales, entre les voies et moyens qui préparent les infections secondaires au cours des maladies de divers ordres. Il suffit, du reste, pour se convaincre, d'en appeler à la clinique; elle enseigne que ces infections suivent aussi bien les désordres traumatiques, les perturbations nerveuses, les troubles de nutrition, que les déterminations bactériennes vraies : toutes ces affections détériorent les activités cellulaires.

On ne saurait, d'ailleurs, oublier qu'avant la découverte des microbes nous connaissions déjà des parasites végétaux plus élevés, agissant comme je l'ai vu, comme l'a vu Kotliar, plutôt directement que par leurs sécrétions : tels le *pityriasis versicolor*, l'*oïdium albicans*, tels quelques représentants du groupe aspergillus, etc. Or, l'observation apprend précisément que l'arthritisme, trouble de nutrition, facilite l'éclosion de ce pityriasis, au même titre que la tuberculose, maladie bacillaire; on sait également que le muguet se développe soit à la suite des pyrexies prolongées, soit à la suite d'autres maladies; les associations de bactéries et de parasites tout différents (favus, actinomyces, tænia, etc.) sont établies. — Au cours de ces maladies premières, il suffit d'affaiblir le terrain pour faire pousser l'agent venu secondairement. Et où fructifient ces champignons relativement supérieurs? De préférence, sur la peau, dans le tube digestif, dans le poumon, c'est-à-dire dans tous les points où, tout à l'heure, nous avons trouvé les germes, causes habituelles des affections deutéropathiques.

(1) Avec Rüffer, 1889, j'ai, le premier, établi que les produits microbiens, après une culture pure, sont thermogènes; j'ai également montré que le muscle contient des éléments de même ordre. — Les confirmations n'ont pas manqué (Roger, Rouquès, etc.).

(2) Voy. chap. III, VI.

Il y a plus. — Les troubles de nutrition influencent ordinairement la physionomie des infections qui viennent se greffer sur l'économie frappée par ces troubles : la pneumonie du diabétique n'évolue pas habituellement à l'instar de la pneumonie lobaire classique; les pyrexies primitives changent également la symptomatologie des pyrexies secondaires, et réciproquement; l'actinomycose, à l'état de pureté, semble faire naître des néoplasmes plus ou moins inflammatoires, tandis que la suppuration se développe dans les cas où des microbes, tels que les staphylocoques, ajoutent leur action; c'est du moins l'avis d'Ullmann. — Du reste, il y a lieu d'être réservé dans ce domaine des attributs des bactéries. Pour saper cette notion d'*agents pathogènes*, je me suis efforcé, avec de Nittis, d'éduquer le bacille subtil, bacille considéré comme un type de saprophyte par une série d'auteurs ; grâce aux passages dans l'animal, grâce à des cultures dans des bouillons de plus en plus riches en sang ou en toxines actives, j'ai réussi à abaisser la dose capable de tuer en 24 heures de 7 centimètres cubes à $0^{cc},5$; en outre, j'ai constaté que ce bacille déterminait des accidents à l'aide de ses sécrétions.

Ces divers rapprochements découlent des analogies anatomiques, chimiques, fonctionnelles, des différentes cellules, tant organiques que parasitaires [1]. Une maladie donnée est tantôt primitive, isolée, tantôt seconde, combinée; le plus ordinairement, suivant ces conditions, le tableau change.

D'une manière générale, on peut dire, en considérant les symptômes dans leur ensemble, que les infections secondaires qui se développent dans la période d'état des infections primitives sont souvent masquées; elles demandent à être recherchées, sauf lorsqu'elles siègent en quelque sorte à l'extérieur, comme les phlegmons, les gangrènes; ordinairement, la santé générale affaiblie réagit peu; telle se comporte une diphtérie survenant au sixième, au septième jour d'une scarlatine. Parfois, leur peu d'importance fait que ces infections se révèlent à peine.

Si cependant on les examine de près, on voit que, de temps à autre, les lésions sont modifiées jusque dans leurs moindres détails; par exemple, les fausses membranes de ces diphtéries secondaires, dont nous venons de parler, se rapprochent quelquefois des exsudats simplement inflammatoires, à ce point qu'on est obligé de recourir à d'autres signes pour établir le diagnostic, diagnostic qui semble de plus en plus exiger l'examen bactériologique. Par réciprocité, la maladie greffée peut amener des changements dans les symptômes de celle qui a débuté. C'est ainsi que la fièvre d'une broncho-pneumonie peut suspendre les quintes de la coqueluche; Chelmonski a noté les oscillations de la bacillose dues aux pyrexies; on observe des processus septicémiques, pyohémiques, hémorragiques, cutanés, etc.

Lorsque l'affection seconde apparaît dans le cours de la convalescence, elle passe moins inaperçue; la fièvre se rallume, car les hypothermies, rappelant celle de l'ictère grave à bacille du côlon, sont rares; on est quelquefois appelé à se demander s'il s'agit d'une rechute ou d'une autre complication. — En somme, pour formuler sûrement le diagnostic, il sera souvent nécessaire de recourir aux cultures, aux examens des produits solides ou liquides, aux inoculations, comme aux renseignements sur l'âge, sur les maladies antérieures, sur la contagion, sur le génie épidémique, sur les réactions causées par certaines toxines, par la tuberculine, la malléine, etc.

[1] Voy. chap. VI.

Est-il besoin de dire qu'une invasion secondaire aggrave le pronostic [1]? L'organisme débilité sait mal se défendre contre un nouvel assaut. Dans les hôpitaux d'enfants, en particulier, on voit la maladie première, la rougeole, par exemple, guérir; quelquefois encore la maladie seconde, la scarlatine, guérit à son tour; enfin, la mort survient, quand se surajoute une troisième attaque, celle de la diphtérie. C'est surtout, en effet, chez les enfants qu'on observe ces associations microbiennes en nombre multiple; on peut les rencontrer dans d'autres circonstances, même à propos de virus bien définis: — Blachstein et Zumpf soutiennent que la virgule du choléra n'évolue que si, à son œuvre, s'associent deux ou trois saprophytes; Metchnikoff prétend que la flore intestinale exerce sur le développement de cet agent une action des plus marquées: cet auteur va même jusqu'à expliquer, par l'absence ou la réalité de cette intervention, la disparition, le défaut d'éclosion ou l'extension des épidémies; Sanarelli estime que le bacille du côlon doit prêter son concours à celui d'Eberth pour créer la dothiénentérie; Vaillard, Vincent, Rouget affirment que le bacille de Nicolaïer réclame fréquemment l'aide de germes vulgaires; Galtier revivifie la bactéridie en injectant l'agent du charbon symptomatique; du deuxième vaccin il fait, dans ces conditions, un virus énergique; Babès enseigne que les pyogènes rendent le microbe de la morve singulièrement redoutable; le staphylocoque se comporte ainsi, d'après Mosny, vis-à-vis du pneumocoque; Trombetta montre que du nombre des espèces réunies dépend la gravité de l'infection purulente. — On pourrait citer à peu près toutes les maladies, comme en témoigne la lecture des intéressants rapports de Malvoz, de Widal, de Spillmann; parfois chaque agent crée des désordres spéciaux à son activité et à l'état du terrain.

Du reste, le professeur Bouchard a observé que, chez les personnes atteintes de furonculose, on fait souvent disparaître des inflammations des glandes de la peau, en réalisant l'antisepsie intestinale. Or, comment agit cette antisepsie, sinon en diminuant le nombre des ferments qui peuplent le tube digestif? Il en résulte que les éléments putrides qui se fabriquent, qui sont absorbés dans le trajet compris entre l'estomac et le rectum, sont sensiblement amoindris. Il semble donc que ces matières chimiques aient une action favorable au fonctionnement des staphylocoques pyogènes, puisque leur suppression hâte la disparition des manifestations de ces staphylocoques; ces faits ont la valeur d'une donnée expérimentale, etc., etc. Parfois, cependant, l'influence des toxines sur les germes peut s'exercer contre ces germes, au profit de l'économie.

Bouchard a étudié l'action du microbe du pus bleu sur la bactéridie charbonneuse, étude poursuivie également par Freudenreich, par Woodhead et Cartwright Wood, plus récemment par Blagovestchenski (*Ann. Inst. Past.*, novembre 1890); chacun de leur côté, ces chercheurs sont arrivés sensiblement aux mêmes données, à savoir la possibilité de combattre ainsi le charbon.

A la suite des recherches de ces savants, Guignard et Charrin se sont efforcés de pénétrer le mécanisme de cette atténuation. Dans ce but, le bacille du pus bleu a été semé dans des cultures bactéridiennes en pleine végétation, en pleine activité; la coloration, les réactions caractéristiques de la pyocyanine n'ont pas tardé à apparaître, presque aussi facilement dans ces conditions que dans le bouillon pur. Observant ces cultures mixtes, les auteurs ont suivi les modifica-

[1] Les lois d'association des toxiques, j'ai eu l'occasion de le prouver avec Modinos (*Soc. de biol.*, 1895), indiquent que, le plus habituellement, ces associations exaltent la toxicité; parfois, cette toxicité ne varie pas; rarement, elle se trouve abaissée.

tions que peut y subir la bactéridie, dans sa virulence, dans sa forme ; en outre, ces cultures ont été inoculées au cobaye. — Pour tuer cet animal, il faut, si l'activité est moyenne, des doses assez considérables de virus pyocyanique, un demi à un centimètre cube environ, tandis que deux ou trois gouttes de virus du charbon sont suffisantes pour amener la mort. Dès lors, en injectant sous la peau au plus un centimètre cube, on ne peut agir que par ce virus du charbon.

Pendant les six premiers jours du développement du bacille pyocyanogène, au contact des germes charbonneux, la virulence de ces derniers ne paraît pas modifiée d'une façon sensible, constante. A partir du huitième, cette virulence décroît légèrement; les animaux inoculés succombent, mais la survie augmente; alors qu'une culture de sang de rate de même âge, indemne de tout microbe du pus bleu, tue en 70 à 96 heures, la culture mixte ne fait périr qu'au bout de 5, 7, 8 jours. Après deux semaines, les animaux résistent durant 6 à 9 jours. A l'autopsie, on constate habituellement des bactéries fragmentées, plus granuleuses que dans les cas de mort rapide; on observe aussi ces longs filaments qui rappellent ceux des ballons, filaments considérés, quand on les rencontre dans les organes de l'animal, comme les signes d'un charbon atténué. — Au bout de quatre semaines et au delà, le cobaye se montre parfois réfractaire, quoique les résultats ne soient pas absolument constants. Il est aisé de voir qu'à cette date, même plus tard, si on sème la bactéridie ainsi affaiblie dans du bouillon pur, elle reprend sa virulence : elle a été plus ou moins détériorée; elle n'est pas morte.

Parallèlement à ces changements de virulence s'observent des modifications morphologiques. — Dans la culture du charbon, on introduit pour 10 centimètres cubes de liquide quelques gouttes, 1 à 5, de la culture du bacille pyocyanogène; les ballons sont mis à des températures allant de 30 à 37 degrés : habituellement, la bactéridie saine s'altère rapidement. Dès la quarante-huitième heure, les bâtonnets rassemblent leur contenu, en certains points, sous l'apparence de grains de volumes variables, autour desquels on aperçoit une mince paroi; le troisième ou quatrième jour, l'aspect régulier a disparu; on note soit des formes d'involution consistant en filaments renflés, plus ou moins contournés, soit des articles isolés ou soudés, réduits par places à leur enveloppe, renfermant des granulations, dont le diamètre, tantôt égal à la normale, tantôt plus petit, se révèle mobile. Ces granulations sont aisément colorables, même au bout de plusieurs semaines; il n'y a pas formation de spores; la plupart d'entre elles se séparent bientôt; d'autres restent accolées sous la membrane, dans les points où elles ont pris naissance. Une fois mis en liberté, ces éléments ressemblent à des microcoques d'inégale grosseur, seuls ou groupés par deux, ou en plus grand nombre; on retrouve, cependant, après plusieurs semaines, plusieurs mois, quelques microbes courts, incurvés, déformés, présentant un contenu granuleux. Il est, d'ailleurs, facile de concevoir que la morphologie puisse varier jusqu'à une certaine limite, suivant que cette bactéridie s'est trouvée à la surface ou dans la profondeur du liquide. D'autre part, si on sème ces organismes ainsi altérés sur des milieux appropriés, la végétation, comme tout à l'heure la virulence, ne tarde pas à réapparaître. — Les principes empêchants sont beaucoup moins puissants, quand, au lieu d'être à l'état naissant, la culture est en pleine floraison.

Poursuivant ces expériences, Charrin et Guignard ont semé du charbon actif à l'état de filaments, dans des principes solubles stérilisés. filtrés, du bacille de la suppuration bleue. Dans ces nouvelles conditions, des modifications de

morphologie, d'activité, absolument comparables à celles que nous venons d'indiquer, se produisent; une différence consiste en ce que ces modifications se réalisent plus lentement au contact des substances chimiques privées de germe qu'en présence du bacille lui-même. Mais, là encore, si l'on reprend, au sein de ces milieux artificiels, les germes charbonneux qui y vivent si péniblement, pour les porter sur d'autres plus favorables, on assiste à leur régénération rapide. — Ces auteurs se sont, d'autre part, assurés que les atténuations ne tiennent pas à de simples dilutions; ils ont reconnu que les cobayes ne sont pas vaccinés par ce virus affaibli; de plus, ils ont expliqué les résultats négatifs ou inconstants que l'on peut obtenir, en remarquant qu'il est difficile d'apprécier d'une façon mathématique la vitalité respective des deux microbes mis en présence, vitalité respective qui a une si grande importance dans le degré de rapidité de l'atténuation, dans la qualité des sécrétions.

Une troisième série de recherches entreprises avec Loye a prouvé que les toxines du bacille pyocyanogène n'agissent pas sur les raies de l'hémoglobine du lapin. De plus, on a constaté que les globules du sang ne présentent pas d'altération apparente, au moins après six jours, quand on les conserve dans ces mêmes produits solubles, à l'abri de l'air. Ces recherches établissent ainsi que le microbe du pus bleu atténue, en partie du moins, la bactéridie charbonneuse, en sécrétant des substances nuisibles pour elle. Blagovestchenski, de son côté, a imaginé, peut-être en s'inspirant de l'expérience de Perdrix sur l'ammoniaque du charbon, que cette atténuation était attribuable aux éléments volatils, éléments toujours présents, il est vrai, dans les bouillons de ce bacille à pigments. D'autre part, Charrin et Guignard ont vu que, pour arrêter en pleine évolution, pour désagréger une culture charbonneuse, il faut un volume de ces composés volatils supérieur au volume nécessaire pour obtenir des effets pareils, quand on a recours aux principes que l'alcool dissout; ces principes sont plus actifs que les insolubles, quoique ces derniers aient aussi leur part. Le bacille fabrique donc plusieurs sortes de produits, tous toxiques pour cette bactéridie, produits toxiques à des degrés divers. Ces sécrétions microbiennes sont multiples, comme sont multiples celles de l'homme lui-même qui fait l'urée, la créatine, l'indol, le scatol, les leucomaïnes, les matières colorantes, etc.

Ce germe pyocyanogène agit encore en épuisant les milieux nutritifs. La démonstration de cet épuisement résulte de ce fait qu'il suffit d'ajouter du bouillon pur pour rendre à ce micro-organisme un peu de vitalité; ces données sont, à d'autres égards, conformes aux expériences du professeur Bouchard, étudiant les procédés mis en jeu par le microbe du pus bleu pour rendre stériles les milieux dans lesquels il a vécu.

Au cours de ces recherches, cet auteur a remarqué que si on surchauffe les cultures épuisées, on voit se précipiter de petits flocons de matières albuminoïdes. Or si, après avoir débarrassé le bouillon de ces flocons, on y sème à nouveau cet agent de la suppuration, on observe alors un certain degré de développement. Il est dès lors légitime de conclure que la substance empêchante n'est autre, au moins en partie, que ces principes protéiques. En établissant, d'une façon directe, le pouvoir d'arrêt d'éléments divers, en particulier de ceux que l'alcool précipite, de ceux qui ne sont pas dialysables, de ceux que la chaleur altère, on a donné à cette observation une éclatante confirmation.

On est donc conduit à reconnaître que, dans le mécanisme de l'atténuation du

microbe du charbon par celui du pus bleu, les divers composés fabriqués par ce germe pyocyanogène peuvent jouer un rôle, bien qu'il soit toujours délicat de conclure de ce qui se passe *in vitro* à ce qui a lieu au sein de l'organisme, de ce qui se réalise pour une bactérie, pour un animal, à ce qui se produit pour une autre bactérie, pour un autre animal. — Ces substances chimiques, dans le cas en question, sont plus nocives, plus débilitantes pour l'élément végétal que pour certaines cellules. On observe le contraire, lorsque, par exemple, on régénère le charbon symptomatique à l'aide de l'acide lactique ou d'un autre corps plus toxique à l'égard de l'économie que vis-à-vis du germe.

Toutefois, ce serait singulièrement exagérer que de croire l'action des produits solubles suffisante, à elle seule, pour tout expliquer; ces produits atténuent : ils ne tuent pas, du moins très difficilement.

En étudiant les procédés mis en jeu par les anaérobies pour s'opposer à l'évolution des aérobies, Courmont et Nicolas ont vu qu'il faut compter sur la suppression de l'oxygène, sur l'addition de toxines empêchantes; j'ai, de mon côté, observé que le sérum des animaux pyocyanisés altère l'agent du sang de rate. On conçoit, du reste, sans peine, que les substances bactériennes, en pénétrant dans l'économie, déterminent une série de modifications humorales, nerveuses, cellulaires, propres à concourir à l'échec de la bactéridie.

A l'aide du pneumocoque, du streptocoque, de la virgule, Emmerich, Pavlowsky, Buchner, Pavone, Zagari, ont également combattu cette bactéridie; Baginsky a soutenu que le microbe de Fehleisen peut détruire le bacille de Löffler, bien que la réunion de ces deux agents aggrave souvent le mal; Chelmonski estime que ce microbe de Fehleisen influence parfois heureusement la bacillose, le lupus, le cancer; on a repris fréquemment l'usage de ce microbe ou de ses produits pour traiter ces lésions; Goldschmidt pense que la vaccine récente préserve de la grippe. Il est également permis de noter que des moisissures, que des parasites divers, cultivés dans des toxines, les détériorent; Mangin, Charrin, Metchnikoff surtout ont signalé ces résultats.

En dépit de ces données, en dépit d'une foule de notions assez mal établies, d'ailleurs, de bactériothérapie, une infection survenant secondairement aggrave ordinairement le pronostic; il serait aisé d'appuyer sur des faits ce que nous soutenons touchant la prognose, comme, du reste, touchant la marche, l'évolution. Le pneumocoque, par exemple, au cours de la tuberculose, peut provoquer, d'après Ziegler, des poussées aiguës; la malaria, que nous englobons par habitude dans les maladies microbiennes, quoique le parasite de Laveran plus élevé dans l'échelle appartienne au règne animal, la malaria, contrairement à l'ancienne opinion, est à même de réveiller une bacillose somnolente, etc.; de là de nouvelles modifications, de nouvelles aggravations relevant de l'infection secondaire.

On peut aller plus loin; on peut voir deux microbes tantôt s'entr'aider, tantôt se combattre, suivant le terrain sur lequel évoluent ces microbes; la bactéridie, associée au prodigiosus, provoque chez le cobaye, d'après Roger, une affection plus grave que si elle agit isolément, tandis que, chez le lapin, cette association atténue le charbon [1]. Il est certain que ces données ne permettent pas de généraliser les explications formulées; chacune de ces explications vaut pour

[1] Inghileri a montré récemment qu'un microbe qui, par exemple, consomme beaucoup d'hydrates de carbone, l'emportera ou sera vaincu, suivant que ces hydrates, au cours de la lutte, seront ou ne seront pas à sa disposition.

un cas spécial; il y a, du reste, longtemps que nous avons proclamé la nécessité de se garder des généralisations hâtives en bactériologie; les microbes présentent des analogies, mais aussi des différences.

Dans ces aggravations, dans ces modifications, on note tous les degrés; au cours d'une variole, un simple furoncle n'inquiète pas comme la diphtérie : la vitalité respective des deux virus, l'état du terrain, les conditions cosmiques qui constituent l'antique génie épidémique, exercent sur ces formes une série d'influences. — Chaque infection, d'après Widal, impressionne l'économie à sa façon, produit un état agglutinatif spécial : le sérum reconnaît les siens.

En montrant que la diminution des putridités de l'intestin atténue les suppurations cutanées, le professeur Bouchard a prouvé que les sécrétions d'un germe influencent un autre germe; il a de même établi que ces sécrétions, introduites au moment où la bactérie qui les a engendrées pénètre dans l'organisme, hâtent la pullulation de cette bactérie; Roger a appris que les produits solubles du prodigiosus permettent d'inoculer plus facilement le charbon symptomatique; Grawitz, de Bary ont vu que les principes fabriqués par ce prodigiosus favorisent la germination de l'aureus; Monti a réussi à rendre virulents le pneumocoque et divers agents infectieux atténués, en se servant des corps fabriqués par des saprophytes; Flugge, Wyssokowicz ont pu, à l'aide de ces corps, faire végéter dans l'économie des ferments figurés non pathogènes; Dunham a rendu plus rapide l'évolution du charbon symptomatique, en injectant des bouillons fertiles chauffés à 120°; Courmont, à propos d'une pseudo-tuberculose, a mis en évidence le rôle prédisposant des matières bactériennes; il a, en outre, grâce à des cultures stérilisées de pyogènes, étendu la portée de ces recherches, en démontrant que l'action de ces éléments prédisposant à l'infection peut se faire sentir longtemps après leur introduction. — Il faut compter, en somme, avec une infinité de facteurs : intoxication, débilité de l'économie, ouverture des portes, troubles du névraxe, des vaso-moteurs, accaparement des phagocytes, chimiotaxie surtout négative, etc.; in vitro, l'aureus, d'après Grassberger, Meunier, favorise le bacille de Pfeifer.

Ainsi, à côté d'une série de facteurs, l'expérimentation révèle la part des toxines dans les effets exercés par l'infection sur l'infection; le mécanisme de ces effets réside dans la mise en jeu de certaines propriétés de ces toxines. En examinant de plus près encore ces processus pathogéniques, le professeur Bouchard a reconnu que ces substances microbiennes affaiblissent l'économie, en s'opposant à la phagocytose, en ne permettant pas aux défenses naturelles de s'accomplir.

Néanmoins, ces substances interviennent encore en provoquant d'autres phénomènes; il est, par exemple, permis de penser que, lorsqu'elles appartiennent au groupe des éléments vaso-constricteurs, elles s'opposent à la sortie des plasmas bactéricides, bien que la diminution de cet état bactéricide soit, dans ces conditions, difficile à constater; différents auteurs ont cependant prétendu l'avoir enregistré. — Quoi qu'il en soit, cette influence des toxines, des poisons, va sans cesse grandissant; à propos de la diphtérie, Löffler a proclamé la part considérable qu'il convient de réserver, dans la genèse des infections, à la résorption des principes des putréfactions, aux auto-intoxications! N'est-ce pas attester, une fois de plus, la nécessité de se préoccuper des associations microbiennes ou des produits qui en découlent pour comprendre la genèse, plus encore les particularités de la marche, de l'évolution des infections?

# CHAPITRE VIII

## ÉVOLUTION DES INFECTIONS — LEURS DIVERSES PHASES MÉCANISME DES PHÉNOMÈNES RELATIFS A LA MARCHE LA SÉMÉIOLOGIE DES INFECTIONS — LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS

Variétés de la marche. —— Incubation. — Sa pathogénie. —— Période d'état. —— Défervescence. — Mécanisme. —— Pathogénie des améliorations. — Pathogénie des rechutes. — Influence des lois de nutrition, des lois pathologiques, individuelles, pharmacodynamiques, etc. —— Pathogénie des accès; des crises. —— Le cycle morbide. —— Caractères des retours offensifs. —— Irrégularités de la marche. —— formes de l'infection. — Formes aiguës ou chroniques. — Formes symptomatiques ou anatomiques. — Leurs causes. —— Passage de l'état aigu a l'état chronique. — Conditions dépendant du virus. — Conditions dépendant du terrain. — Comparaison entre l'évolution des maladies engendrées par les cellules de l'économie et l'évolution des infections. —— Raisons des différences. —— La mort. — Son mécanisme. —— Retour complet ou incomplet a l'intégrité. —— La cellule poursuit l'évolution morbide. — La séméiologie des infections. — Le diagnostic des infections.

Marche lente ou rapide. —— Marche continue ou interrompue. —— Phases d'incubation, d'état, de défervescence. —— Pathogénie de l'incubation. —— Rareté de son absence. — Inoculation dans des tissus plus ou moins bactéricides. — Pullulation locale. — Adaptation des éléments voisins. — Combat phagocytaire. — Temps nécessaire à l'organisme pour produire les principes morbifiques. —— Période d'état. — Action des toxines suffisamment abondantes. — Poursuite de ces actions jusqu'à la mort. —— Période de défervescence. — Sa pathogénie. — Diminution de la multiplication, du fonctionnement des microphytes. — Élimination des toxines. — Leur destruction —— Guérison; amélioration. — Mécanisme des améliorations. —— Durée limitée de l'activité des germes. — Effets de l'hyperthermie. — Intervention des organes suppléants, vicariants, pour débarrasser l'économie des poisons solubles. — Défaut d'aliments. — Accumulation des matières empêchantes. —— Rechutes. — Causes de ces rechutes. — Rôle de diverses lois : lois de nutrition, lois pathologiques, lois individuelles, lois pharmacodynamiques, etc. — Intervention des divers agents étiologiques accessoires. — Affaiblissement du pouvoir bactéricide. — Atténuation de la phagocytose. — Cessation du fonctionnement d'un viscère important lésé par la première poussée. — Rénovation de l'activité des microbes. —— Mécanisme des accès. —— Mécanisme de l'intermittence. —— Les crises. — Signes précurseurs. — Reproduction. — Signes critiques. — Décharges urinaires. — Le cycle morbide. — Conditions de gravité, de bénignité, des retours offensifs. —— Irrégularités de la marche. — Pathogénie de ces irrégularités. —— Pathogénie des formes aiguës, chroniques, symptomatiques, anatomiques, etc. — Conditions dépendant du virus. — Conditions dépendant du terrain. —— Passage de l'état aigu à l'état chronique. — Raisons intimes de ce passage. — Nature du germe. — Nature des tissus. — Rôle de l'âge. — La thérapeutique. — Chronicité des affections produites par les cellules de l'économie. — Explication de cette chronicité. —— Parallèle des cellules microbiennes et des cellules organiques. — Terminaison par la mort. — Actions réflexes. — Actions toxiques. —— Terminaison par la guérison. — Guérison complète ou incomplète. — Retour parfait ou partiel à l'intégrité. —— Les virus agissent à la façon des causes ordinaires. —— La cellule organique poursuit l'évolution morbide. —— La séméiologie des infections. — Phénomènes communs. — Signes pathognomoniques. — Caractères tirés des lésions, de la marche, des examens histologiques, des cultures des inoculations, des injections de toxines, des réactions, etc. —— Utilité de ces caractères pour établir le diagnostic des infections.

L'observation du développement d'un agent pathogène dans une culture révèle une foule de variations. Ces variations dépendent de cet agent, de sa vitalité; elles dépendent du milieu inerte, de sa composition, de sa température, de son exposition à la lumière, etc., etc. Suivant l'intervention de telle ou telle

[*A. CHARRIN.*]

de ces conditions, la pullulation est lente ou prompte, la sécrétion pauvre ou riche, l'énergie des toxines faible ou intense.

Si les choses se passent ainsi dans ces bouillons, qui ne conçoit combien, dans l'économie, les causes propres à faire osciller cette évolution, ce fonctionnement des bactéries, partant la maladie, peuvent se multiplier; sous mille influences, les réactions, en particulier les réactions nerveuses, agissent sur la teneur des plasmas, sur l'activité des organites défenseurs.

Aussi la marche des infections comporte-t-elle une infinité de variétés. Tantôt le mal poursuit son œuvre d'une façon uniforme, continue, comme dans la fièvre typhoïde; tantôt l'affection procède par étapes, par poussées qu'il est permis d'envisager au point de vue des lésions, des symptômes, au point de vue anatomique, clinique, bactérien. Ces poussées, ces étapes, sont parfois séparées entre elles par des périodes d'une apyrexie relative, dans la tuberculose, par exemple; dans d'autres cas, les intervalles correspondent à la cessation apparente de tout processus; à cet égard, la malaria fournit un type achevé.

Dans les formes qui procèdent sans interruption, il existe, le plus ordinairement, une première phase de préparation, de recueillement pour le virus, qui demeure sensiblement latent : c'est l'incubation. Durant ce début, les agents pathogènes se multiplient, attendu que pour triompher des résistances de l'économie, ces agents doivent se présenter en bataillons serrés. — Il est rare de voir les désordres éclater sans qu'aucun signe précurseur se soit révélé; on devient difficilement malade, quand on est réellement bien portant : cet axiome, qui n'a de banal que la formule apparente, est au fond essentiellement vrai.

L'absence de tout accident prémonitoire est fréquemment la conséquence d'une observation insuffisante. Dans un bouillon pur, durant les premières heures qui suivent un ensemencement peu abondant, alors même que rien d'appréciable n'apparaît, alors même que la limpidité n'est pas troublée, des phénomènes intimes s'opèrent; la matière morte subit des métamorphoses; la multiplication se prépare; cette multiplication est rapide, si les plasmas présentent des conditions favorables. Si, au contraire, les humeurs rencontrées à l'origine sont très bactéricides, la végétation n'est pas possible; il ne se produit pas de maladie. — Lorsque ce pouvoir bactéricide est modéré, les parasites luttent, mais disparaissent en partie, tout en livrant des diastases; ces diastases, modifiant promptement la matière dans la zone contaminée, l'adaptent aux exigences de ces parasites, à la façon de la levure qui métamorphose en éléments fermentescibles la saccharose, la lactose, etc.; ainsi facilitée, l'évolution des assaillants s'effectue. Que la germination soit immédiate ou qu'elle nécessite ces adaptations, les désordres morbides commencent à se manifester, dès que le nombre des infiniment petits est suffisant.

Pour Massart et Bordet, à cette incubation correspond un combat entre ces infiniment petits et les phagocytes; si les premiers sont victorieux, les perturbations vont de l'avant; s'ils sont vaincus, les troubles prennent fin, se réduisant à quelques minimes accidents locaux, habituellement à peine saisissables; ce combat a pour siège la lésion locale, constituée par l'œdème, la diapédèse, la congestion(1), etc. — Pour ceux qui admettent la théorie de Courmont et Doyon

(1) Ces phénomènes d'œdème, de diapédèse, de congestion, d'anémie, parfois, de gangrène, quand les tissus, les nerfs, les vaisseaux, etc., sont peu résistants, ces phénomènes sont dus aux actions irritatives directes ou indirectes, aux attributs vaso-moteurs des germes ou des toxines, aux troubles de l'osmose, aux altérations des humeurs, etc.

les phénomènes généraux n'éclatent qu'à l'instant où les tissus, sous l'influence des sécrétions des microbes, ont fabriqué la vraie diastase morbifique.

Si on suppose que ces principes morbifiques dérivent de la vie de ces microbes, la période d'état débute à l'instant où ces microbes leur ont donné naissance en proportions voulues pour aller impressionner les appareils nerveux, circulatoire, digestif, respiratoire, cutané, etc.; les doses, les qualités requises pour que ces substances, en dehors des détériorations locales des points d'inoculation, provoquent la fièvre, la dyspnée, l'albuminurie, l'inappétence, les convulsions, etc., ou les congestions pulmonaires, les néphrites, les entérites, etc., sont plus ou moins vite obtenues, suivant la vitalité des ferments figurés.

En continuant leur pullulation et leur fonctionnement, les microphytes rendent l'intoxication, l'infection progressivement plus intenses, jusqu'à l'heure où la mort survient en dépit des efforts tentés par l'économie pour éviter ce désastre : l'élimination des poisons par le rein, par la peau, par les bronches, par l'intestin, leur destruction par le foie, par l'épithélium digestif, par les capsules surrénales, par les oxydations, par les réductions, en outre, les dédoublements, les hydratations interstitielles, la suppression de quelques bactéries, etc., tous ces éléments constituent la majeure partie de ces efforts de l'organisme.

Quant aux formes anatomiques, quant aux localisations, elles dépendent de la porte d'entrée, de l'espèce du germe, de l'état du terrain, etc. Placé dans les vaisseaux, un parasite se généralise plus aisément; abondant, virulent, il crée plus facilement une septicémie; s'il a vécu antérieurement dans tel tissu, si les nerfs, les capillaires, les cellules d'un viscère laissent à désirer, cet agent se fixe volontiers dans ce tissu ou ce viscère; la résistance locale comme celle de l'organisme entier ont une réelle influence; de même les associations morbides de tout ordre, de même le génie épidémique, l'âge, le sexe, la race, etc.

Si le mal se termine par la guérison, une phase de défervescence, phase plus ou moins longue, parfois des plus brèves, dans la pneumonie, par exemple, précède cette guérison. — La limitation de la durée d'activité des germes, l'expulsion, la neutralisation des toxines, un certain degré d'accoutumance, des influences nocives aux agents pathogènes, l'apparition de l'état bactéricide, les effets des matières empêchantes, le défaut d'aliments, de nombreuses conditions provoquent l'atténuation des symptômes. Cette atténuation est complète ou partielle, apparente ou réelle; les infiniment petits sont totalement anéantis ou bien ils ne sont qu'affaiblis; la santé ne se rétablit qu'en partie; on constate une détente, une amélioration, un temps d'arrêt dans la marche du mal.

Plusieurs causes, en grande partie celles qui engendrent la défervescence, s'associent pour conduire à ce résultat. En premier lieu, au bout de quelques jours de pleine activité, les infiniment petits, à l'exemple de tout être vivant, se voient contraints de ralentir et leur multiplication et leurs sécrétions. En second lieu, telle condition, l'hyperthermie, entre autres, quelquefois les affaiblit; l'histoire du pneumocoque le prouve. En troisième lieu, les viscères, chargés d'amener au dehors ou d'annuler les toxiques bacillaires, grâce à leur énergie, grâce à l'assistance des organes suppléants, vicariants, purgent suffisamment les plasmas, du moins pour un temps donné; cette sorte d'épuration permet aux cellules, chargées de remplir l'importante tâche de la phagocytose, de détruire plus aisément les germes. L'accoutumance aux poisons bactériens rentre également en

ligne de compte, d'une manière, il est vrai, le plus souvent peu marquée. — Ces accalmies persistent plus ou moins longtemps.

Les raisons intimes, le mécanisme de l'existence de ces apaisements comportent une foule de facteurs, qui savent intervenir tant du côté du terrain que du côté des parasites. Au nombre de ces facteurs figurent le défaut d'aliments, l'épuisement des milieux, parallèlement à l'accumulation des matières dites empêchantes, bien que cette accumulation, chez l'être vivant, prédomine de beaucoup; car, en dehors de cas exceptionnels, en dehors des cavités closes mal irriguées, malgré l'inappétence, le manque de principes nutritifs au sein de l'économie est chose secondaire.

La résistance diminue sous l'influence d'une imprudence, d'un écart de régime, d'une fatigue, d'une émotion, d'une variation atmosphérique, d'une intoxication, d'une maladie nouvelle, d'une simple intervention du froid; à la suite du défaut de fonctionnement d'un viscère lésé par la première poussée, on voit fléchir l'état microbicide ou phagocytaire, les défenses statiques ou dynamiques, celles qui dépendent des organites ou des liquides humoraux, etc. : les germes épuisés recouvrent leur activité; derechef, ils font apparaître leurs sécrétions vénéneuses.

Ces rechutes peuvent aussi être occasionnées par un viscère qui soudainement impuissant, en raison de la marche des lésions qu'une ancienne atteinte a créées dans son parenchyme, cesse de neutraliser les matières dangereuses ou de les amener à l'extérieur. Il faut également compter avec certaines lois de la nutrition, avec certaines lois pathologiques, plus encore avec les lois de l'individualité, avec les lois pharmacodynamiques, etc., qui varient d'un sujet à l'autre, d'un germe à l'autre, d'une toxine à l'autre, etc.

Ces retours offensifs arrivent parfois à l'heure où la tentative d'immunisation, qui dérive du commencement de formartion des principes bactéricides ou antitoxiques, est déjà accentuée, à l'heure où l'effort de l'économie a suffisamment spolié les tissus des substances nuisibles, comme cela se voit de temps à autre, lorsqu'une infection cesse brusquement; quand on constate ces décharges urinaires que caractérise une abondante diurèse accompagnée d'un accroissement notable de la toxicité du contenu vésical, quand ces phénomènes se réalisent, on est également en droit de penser que l'accès va prendre réellement fin. Si d'autres accès éclatent, on se trouve en présence de la forme intermittente, dont le paludisme offre un type absolu.

Affaiblis par un excès d'activité, par des conditions physiques ou chimiques d'atténuation, les microphytes se réfugient dans quelque coin de l'économie; ils habitent plus ou moins longtemps la retraite choisie, la rate, les ganglions, organes, à s'en rapporter à Bulloch, à Schmorl, ordinairement altérés à la suite de ces atteintes; leur présence passe plus ou moins inaperçue, état latent qui prouve une fois de plus que nous pouvons porter en nous des parasites infectieux sans nous en douter. Puis, lorsque ces microphytes ont reconquis leur énergie, lorsque la circulation a été purgée des matières faisant obstacle à leur évolution, ils se répandent de nouveau dans les vaisseaux.

Divers phénomènes de valeur inégale, réputés critiques, éruptions, sueurs, flux intestinaux, polyurie, chute de température, etc., annoncent la fin de ces accès; ces phénomènes révèlent les solennelles réactions de l'économie, les crises qui correspondent aux tentatives que fait cette économie pour se débarrasser des envahisseurs ou de leurs poisons, tentatives facilitées ou entravées

par l'état des viscères chargés de l'élimination. Le rein devenu scléreux[1], par exemple, retarde cette élimination; il en est de même des altérations de la peau, des poumons, de l'intestin, des glandes, etc.

Celui qui examine les choses de plus près quelquefois parvient à prévoir ces processus, en voyant s'accumuler les leucocytes, affluer l'armée des différents éléments anatomiques capables d'englober les ennemis, de les digérer, de les anéantir; il est même possible, d'après Botkin, d'après Klemperer, de reproduire ces réactions finales, en injectant certaines toxines; ces réactions surviennent au moment où les parasites ont achevé la course qui leur est départie.

Il en est de ces parasites comme des autres êtres vivants. Une espèce, parmi ces êtres, conserve son énergie pendant des heures, des jours; une autre durant des semaines, des mois, des années; ainsi tel agent pathogène, dans des conditions spéciales, dans un terrain donné, dans un organisme choisi, si aucun obstacle ne s'oppose à son évolution, poursuivra sa carrière, avec les trois phases d'augment, de stationnement, de décroissance, sensiblement en un seul septénaire : c'est le cas du pneumocoque virulent inoculé dans le poumon de l'homme; tel autre, en trois : c'est ce que fait le bacille d'Eberth. C'est là le cycle, cycle qui, comme les crises, s'observe aussi dans la goutte, dans l'asthme, dans l'épilepsie, dans les affections de nutrition ou à processus nerveux.

Toute maladie qui s'effectue d'après une marche prévue, dans un laps connu, fixé, généralement court, offre cette forme cyclique, comprenant les phases de préparation, de croissance, d'état, de déclin. Ce cycle se renouvelle ou ne s'observe qu'une fois, suivant que sa réalisation aboutit ou n'aboutit pas à la création de l'état réfractaire; on peut, en quelque sorte, le décomposer en cycle anatomique, cycle qui a trait à l'évolution des lésions, en cycle bactérien, cycle qui a pour base le développement des agents pathogènes, en cycle clinique, cycle qui constitue la marche des symptômes; tantôt ces cycles sont dissidents dans leurs allures, tantôt ils sont concordants.

Les retours offensifs, les rechutes sont la conséquence, du côté du virus, de l'acquisition d'une nouvelle vitalité, d'une sorte de rajeunissement. L'économie, pour sa part, peut favoriser ces rechutes, par exemple, sous l'influence d'une détérioration plus ou moins prononcée des tissus, sous l'action de la cessation de l'effort réactionnel de l'organisme, cessation due à la nature des actes nerveux, dont le propre est d'être habituellement transitoire.

Ces retours offensifs sont plus ou moins dangereux; leur gravité ou leur bénignité dépendent du degré de rénovation des bacilles, de l'étendue, de l'importance de l'affaiblissement du terrain. Il convient aussi de se préoccuper de la quantité, de la qualité des éléments destructeurs des germes ou de leurs poisons, quantité ou qualité que l'atteinte initiale a mises à l'épreuve; il faut, en outre, s'enquérir des associations microbiennes, associations qui, à l'inverse de ces éléments protecteurs, dans la majorité des cas, renforcent ces nouvelles attaques.

Plus d'un auteur pense que ces accidents, décorés du nom de rechutes, sont l'œuvre du microphyte générateur des désordres du début[2], microphyte qui entre une deuxième fois en scène, après avoir reconquis sa virulence, après

(1) La toxine diphtérique engendre la sclérose (Hallion, Enriquez); elle agit sur l'intestin, le myocarde, les nerfs, la thermogenèse (Arloing, Laulanié), les muqueuses (Morax, Elmiassan), etc.

(2) Ce microbe se répandrait à nouveau dans l'économie, ces nouvelles dispersions, comme les diffusions de la première atteinte, se réalisant souvent à l'aide des embolies bactériennes.

s'être réfugié à l'écart, pour un temps donné, dans un viscère spécial, dans la rate, dans les ganglions, par exemple; d'autres chercheurs estiment que ces accidents constituent tout simplement une infection secondaire.

Assurément, il importe de ne pas méconnaître des complications qui au cours d'une convalescence viennent ajouter, à des perturbations en voie d'extinction, des troubles issus de la mise en action d'un virus jusque-là étranger à l'économie; il importe de ne pas les confondre avec des poussées nouvelles qu'une vaccination encore trop incomplète est impuissante à juguler; il n'en demeure pas moins établi que ces poussées nouvelles, dues au même agent en reviviscence, existent nettement. Lorsque la fièvre s'allume à un moment où tout rentrait dans l'ordre, on constate, dans plus d'un cas, que les désordres observés sont engendrés par l'agent qui a créé les perturbations originelles.

Ces invasions bactériennes, anciennes ou récentes, accomplissent leur tâche en une attaque unique ou en plusieurs assauts; elles se conforment à une marche précise, définie, ou vont à l'aventure au gré des influences atmosphériques, au gré des résistances ou des affaiblissements du terrain, au gré des affections propres à s'unir à elles ou à les combattre; suivant ces circonstances, ces invasions bactériennes évoluent tantôt promptement, tantôt lentement.

Si le virus est abondant, si son activité est considérable, s'il pénètre par une porte favorable, s'il rencontre des tissus altérés, en souffrance, si des causes extérieures, le froid, la faim, le surmenage, si l'intoxication, si l'âge, si les diathèses, si d'autres virus abaissent la vitalité de ces tissus, le pronostic s'assombrit; il en est ainsi, lorsque le réflexe qui régit la diapédèse, qui la facilite, fait défaut, lorsque des toxines vaso-motrices s'opposent à la sortie tant des plasmas germicides que des phagocytes, etc. : le mal revêt une forme aiguë, un caractère grave, parfois foudroyant.

Ce mal évolue, au contraire, en se rapprochant à des degrés divers du type chronique, quand, du côté de ce virus, la quantité ou la qualité sont à peine suffisantes, quand les germes pénètrent tout d'abord dans un milieu médiocrement composé pour hâter leur évolution, quand des poussées actuellement guéries ont laissé à leur suite une immunisation plus ou moins accentuée; les résultats sont analogues avec des viscères en parfait état qui détruisent ou éliminent assez énergiquement les poisons, avec une concurrence vitale, avec des sécrétions de parasites antagonistes s'opposant au fonctionnement du microbe qui vient d'ouvrir le feu, etc. En pareille matière, le choix des espèces, tant par rapport aux bactéries qu'aux animaux atteints, joue un rôle considérable. La morve chez le solipède, le charbon chez le mouton, la rage chez le chien, etc., affectent généralement le type aigu ; la lèpre, la syphilis, chez l'homme, se déroulent sans promptitude; les parasites relativement élevés, le muguet, l'actinomycose, comme les hydatides, les tænias, etc., se comportent de même. — Aux formes dénommées en se plaçant au point de vue de la marche, de la durée, on peut opposer des formes symptomatiques, anatomiques, etc.; la qualité, la quantité du virus, les portes d'entrée, l'hérédité, les causes secondes, le lieu de moindre résistance, les associations, etc., ont action sur ces types morbides, sur ces manières d'être, sur ces localisations. — Si les sécrétions sont anormales, inusitées, si des nitrites, par exemple, comme dans les expériences d'Emmerich et Tsuboï, apparaissent, ces types varieront; les raisons de ces variations sont sans nombre.

Sous l'influence d'un faible degré d'accoutumance ou de vaccination, sous

l'influence de la suppression d'une partie des microphytes ou de leur affaiblissement partiel, sous l'influence de la mise en jeu des procédés de suppléance, de vicariance, etc., sous ces diverses influences, l'infection peut, de la forme rapide, passer à la forme chronique. — Ce passage se réalise de préférence, lorsque cette infection sévit sur un terrain âgé, scléreux, arthritique, à réactions émoussées, par exemple, chez les vieillards, lorsqu'elle est sous la dépendance de microphytes spéciaux : la tuberculose offre assez souvent des exemples de ces transformations.

La lenteur d'apparition de tel ou tel désordre est en rapport avec la nature du poison morbifique. Les perturbations fonctionnelles dues aux sécrétions directes des germes éclatent promptement; toutefois, les troubles nutritifs qui relèvent de ces sécrétions, de leurs combinaisons avec le protoplasma, les accidents déterminés par les composés nés des tissus influencés par les toxines, ces différents éléments sont plus tardifs.

Ce qui est chronique le plus ordinairement dans les infections, c'est l'évolution des suites, des conséquences de ces infections; germes et toxines ont disparu, mais les cellules lésées sont impuissantes à reprendre leur forme, leur structure, leur fonctionnement; elles continuent leur évolution morbide[1] dans le sens de la sclérose, de la dégénérescence graisseuse, granuleuse, muqueuse, amyloïde; on voit persister des néphrites, des hépatites, des myélites, des névrites, des myocardites, des endocardites, des artérites, des phlébites, des pleurésies, des arthrites, des gastrites, des entérites, etc. La pathologie cellulaire a repris ses droits; elle se déroule, comme elle se déroule à la suite de l'action de l'alcool, du mercure, des chocs, des émotions, etc.

La chronicité, la lenteur dans la marche, dans la diminution de gravité, sont parfois influencées par les moyens mis en jeu pour obtenir la guérison ; ces moyens sont du reste nombreux. — On excite le fonctionnement du foie par les principes générateurs de glycogène, par l'abaissement de la température; on facilite la destruction des poisons, leur oxydation, leur élimination; on restreint les fermentations putrides, principalement celles de l'intestin. On veille à la conservation des protections naturelles qui résultent de l'intégrité des épithéliums, des sécrétions de la salive, des sucs gastriques, de la bile, du mucus nasal, bronchique, génital, de l'activité des phagocytes ; on aide à l'apparition de la diapédèse, à la dérivation des microphytes en un point donné, d'une dignité physiologique médiocre; on utilise la révulsion. On demande aux antiseptiques, aux spécifiques, aux toxines, aux humeurs des réfractaires, les secours qu'ils peuvent prêter; on s'adresse au besoin aux extraits organiques, aux sécrétions internes, aux matières bactériennes; on met en action les agents atmosphériques, la lumière, l'électricité; on pratique la saignée; on pare aux complications, etc. Grâce à ces divers procédés, on parvient à enrayer une évolution trop prompte, parfois suraiguë.

Les affections nerveuses, les affections de nutrition ont, elles aussi, des marches à allure variée; elles ont leurs crises, leurs cycles, leurs intermittences; toutefois, la lenteur, la chronicité se rencontrent plus aisément dans ces catégories.

C'est que, là, les agents pathogènes sont nos propres cellules, cellules moins promptes à se développer, à pulluler, à fonctionner, à sécréter, que les cellules

(1) Voy. chap. IV.

bactériennes; c'est que les substances que leurs déviations nutritives produisent sont moins nocives pour nos tissus, comme aussi plus connues de ces tissus, qui sont plus accoutumés à elles; c'est que ces affections de l'axe cérébro-spinal, plus encore les maladies humorales, surviennent à un âge relativement avancé, à un moment où la sclérose a envahi les viscères, où les réactions sont moins ardentes.

Néanmoins, ces perturbations ont leurs crises; l'épilepsie, la goutte en témoignent; elles ont leurs rechutes, leurs récidives; ce mal comitial, cette diathèse urique, en témoignent aussi; elles passent également de la forme aiguë à la forme chronique; elles vieillissent avec le sujet qui les porte.

C'est que si ces deux cellules, l'organique et la microbienne, offrent des différences, elles présentent, en revanche, nous le rappelons, de nombreuses analogies. Elles sont polymorphes l'une et l'autre; les globules sont sphériques à l'exemple des coques, les épithéliums cylindriques allongés à la façon des bacilles, les fibres élastiques enroulées à la manière des vibrions; les éléments anatomiques possèdent des noyaux, tandis que quelques-uns, les hématies rouges, en sont privés; Butschli prétend que certains microphytes en sont pourvus, tandis que d'autres en manquent. Les bactéries, aussi bien que nos organites, fixent les réactifs avec intensité, en particulier les couleurs d'aniline, lorsqu'elles sont en parfaite vitalité; elles les retiennent moins aisément quand elles sont en voie de dégénérescence; les bactéries, aussi bien que nos cellules, présentent des états embryonnaires, un protoplasme ayant l'apparence granuleuse, la structure, la composition albuminoïde de celui de nos tissus; les bactéries, aussi bien que nos cellules, se divisent par scissiparité, consomment de l'oxygène, de l'azote, etc. Dans les deux groupes existent des corps aérobies et anaérobies, des oxydants, des réducteurs; les sécrétions ont des voies d'entrée et de sortie communes; nous avons des déchets qui ne passent pas ou fort peu dans l'urine; Kartulis prétend que les sécrétions tétaniques prennent peu ce chemin que d'autres suivent. Parmi les produits nés de l'évolution soit des parasites, soit de nos éléments, on décèle, à côté de l'acide carbonique, à côté des groupes ammoniacaux qui forment, dans chaque cas, la plus grande part des cendres, on décèle des doses minimes de toxines spéciales, car si les germes ont leurs albumines, leurs diastases, leurs acides, leurs alcaloïdes, etc., nous avons la ptyaline, la trypsine, les acides chlorhydrique, lactique, les leucomaïnes; nous avons la bilirubine, la biliverdine, l'hémoglobine, l'urochrome, etc., de même qu'ils engendrent la pyocyanine, le vert fluorescent, les matières du prodigiosus, de l'aureus, etc.; une partie des éléments actifs est soudée au protoplasma.

En injectant les cultures stérilisées, on fait naître des convulsions, du coma, des diarrhées, de l'albuminurie, des hémorragies, des congestions, des œdèmes[1] des viscères. En introduisant dans les vaisseaux l'urine, qui n'est qu'un mélange des substances issues de la vie de l'économie, on provoque la naissance de phénomènes identiques. D'ailleurs, chez le brightique, les déchets organiques, au lieu de s'échapper par le rein, circulent dans nos plasmas; or, que font-ils apparaître, si ce n'est de la dyspnée, du délire, de l'agitation,

[1] Qu'il s'agisse des œdèmes du tissu cellulaire ou des viscères, on peut expliquer la pathogénie de ces phénomènes en invoquant les propriétés vaso-motrices des toxines, les altérations des humeurs, les irritations directes, les attributs de certains agents (bacilles de l'œdème), le mauvais état des vaisseaux, des nerfs, surtout s'il existe aussi de la gangrène, etc.

des désordres intestinaux, circulatoires, tout comme les toxines. — Si ces toxines agissent sur les vaso-moteurs, sur la pression, l'urée, suivant Chiarrutini, agit sur ces vaso-moteurs, sur cette pression; si ces toxines enflamment l'intestin, par troubles de l'osmose, par action nerveuse centrale ou périphérique, par irritation directe, ou en passant du sang dans sa cavité, chez l'individu atteint de néphrite interstitielle, les poisons urinaires se comportent d'une façon analogue. — Les unes et les autres de ces matières nuisibles, par des procédés semblables, irritent les séreuses, les muqueuses, la peau; elles créent des symptômes, des lésions semblables, à ce point, que, si le dothiénentérique a de la bronchite, une sécrétion abdominale excessive, des perturbations nerveuses, des oscillations thermiques, une éruption, etc., l'urémique a lui aussi des lésions des canaux aériens, lésions étudiées avec soin par Lasègue; ses selles sont liquides; d'autre part, les troubles psychiques, les érythèmes, etc., chez lui, ne font pas défaut. Lorsque la mort arrive soit dans les maladies viscérales, soit à la fin des diathèses, elle est le résultat de l'intoxication poussée à ses dernières limites. Qu'est-ce, en effet, que mourir par le rein, par le foie, par le cœur, par les poumons, ou des suites de la goutte, sinon succomber sous l'influence de principes nuisibles qui ont échappé à l'élimination, à la destruction, sinon succomber empoisonné par l'acide carbonique, par les acides gras, etc., etc. (1)?

Or, dans l'infection, en dehors de quelques processus réflexes, du reste, peu communs, les accidents les plus graves sont la conséquence de l'imprégnation des organes, des tissus, des centres de la respiration ou de la circulation par les produits solubles de nature parasitaire; ils sont d'ordre toxique.

Continue ou intermittente, cyclique ou irrégulière, aiguë ou chronique (2), l'infection, au lieu de conduire à la mort, peut aboutir à la guérison; cette guérison est en partie réalisée le jour où ces poisons d'origine bactérienne sont éliminés ou détruits, le jour où, grâce à la phagocytose, grâce aux propriétés bactéricides des humeurs, les microphytes, dont quelques-uns sortent par les émonctoires, sont anéantis, etc.

Le retour à l'intégrité peut être parfait. Certains virus, par exemple, celui de la pneumonie, du rhumatisme articulaire aigu, le plus ordinairement lorsqu'ils ne conduisent pas à la terminaison fatale, permettent ce retour : la vitalité des germes en cause est peu durable.

Dans d'autres circonstances, surtout si le mal a persisté longtemps, s'il a procédé par assauts, par rechutes, par accès, s'il y a eu des complications, des associations microbiennes, si, à un instant donné, le pronostic a été sombre, dans d'autres circonstances, le danger présent disparaît, mais non sans que les agents pathogènes laissent des traces de leur fonctionnement : il suffit de rappeler les néphrites de la scarlatine, les endocardites de la fièvre typhoïde, les névrites de la diphtérie, etc. Dans ces tissus malades, vous chercheriez en vain, au bout d'un temps suffisant, tant le bacille que les toxines; ces facteurs de symptômes ou d'altérations ont disparu; ce qui leur survit, c'est la

(1) J'ai longuement insisté (voy. *Semaine médicale*, 1893, 1894; voy. Poisons de l'urine, Poisons du tube digestif, Poisons des tissus, collection encyclopédie Léauté) sur le nombre, la fréquence des processus toxiques en évolution dans l'organisme; j'ai établi que le mécanisme de la mort, en dehors des actes réflexes, d'inhibition ou de dynamogénie, est le plus souvent de cet ordre.

(2) Cette chronicité est due, en partie, soit à la longue rétention, à l'accumulation des déchets des bacilles ou des cellules, soit aux lésions de ces cellules, etc.

détérioration des tissus; à la période figurée du microbe, à la phase chimique de ses poisons, fait suite la pathologie cellulaire, qui conduit à la pathologie de tous les jours; au fond ces bactéries ou ces substances nocives ne sont que des causes, des causes spéciales, très importantes sans doute en raison de leur nature vivante, de leur pullulation, mais enfin des causes. — Ces causes intéressent les appareils, à la façon du traumatisme, de l'alcool, du plomb, puis elles cessent d'intervenir. A ce moment les éléments anatomiques déviés de leur type normal parfois reviennent à ce type, lorsque cette déviation est demeurée légère; toutefois, fréquemment ils continuent à évoluer dans le sens de la morbidité; de même la sclérose cicatricielle, la cirrhose hépatique ou rénale d'un alcoolique, d'un saturnin, poursuivent leur marche, alors que tout choc a pris fin, alors que les composés éthyliques ou plombiques ne pénètrent plus.

Les puissances germicides ou phagocytaires, unies à d'autres processus d'élimination, de destruction, de transformation des poisons bacillaires, unies aux efforts de la thérapeutique, ont mis un terme à l'infection, en créant un milieu impropre à la multiplication des parasites, en protégeant l'économie contre les toxines. — Cet état réfractaire peut disparaître promptement, autorisant le retour du mal; dans d'autres cas, il se maintient : l'immunité est créée.

Ces résultats varient avec chaque affection; aussi est-il important de préciser le diagnostic. Pour atteindre ce but, il faut s'enquérir des données de l'étiologie; l'agent pathogène, suivant son énergie ou son affaiblissement, suivant son type, son espèce, etc., joue un rôle considérable; il faut s'enquérir des symptômes, de la fièvre, de l'état du rein ou de l'intestin, des notions de la séméiologie. — Cette séméiologie se compose de phénomènes communs, les tissus ne sachant pas réagir de façons indéfiniment variées; le délire, l'agitation, l'accélération cardiaque, la diarrhée, l'albuminurie, les éruptions, les déterminations séreuses, les changements de température, etc., sont de ce nombre. Cette séméiologie comprend aussi des accidents spéciaux, pathognomoniques, assez rares; on est en droit de citer les crachats rouillés, les courbes thermométriques de la malaria, de la fièvre récurrente, la toux de la coqueluche, les taches rosées, les localisations cutanées des fièvres éruptives, du typhus; il est permis de mentionner les spasmes du tétanos, certains examens, certaines lésions ou réactions, certaines cultures ou inoculations, la pustule du charbon, le jetage de la morve; on peut rappeler les sueurs de la suette, les selles du choléra, de la dysenterie, les odeurs des gangrènes, la tuméfaction des oreillons, le vomissement de la fièvre jaune, la réaction agglutinante que j'ai vue avec Roger, en 1890, uniquement chez des vaccinés, que Widal a signalée en 1896 chez les infectés et dont il a si ingénieusement usé pour le diagnostic de la dothiénentérie, etc.; tous ces éléments appartiennent à cette catégorie.

Le diagnostic peut bénéficier des renseignements relatifs au siège des lésions, à la marche aiguë, rapide, moyenne, lente, au cycle anatomique, bactérien, clinique; il faut, pour l'éclairer, examiner les tissus, les humeurs, faire des préparations, des cultures, des inoculations, observer les animaux, etc.; il faut encore, dans quelques cas, s'adresser aux toxines, à la malléine, à la tuberculine, qui, chez les sujets envahis par le germe qui a sécrété ces produits, causent des réactions, bien que l'on puisse faire des réserves sur la portée de ces réactions(1). — J'ai vu des tuberculeux réagir sous l'influence de toxines

(1) Voir chap. IX.

nullement tuberculeuses; j'ai vu ces toxines tuberculeuses faire naître des réactions chez des sujets malades, mais indemnes de bacillose; mais je reconnais que ces diverses réactions n'ont pas toutes la même franchise.

Qu'il s'agisse de ce diagnostic, qu'il s'agisse de l'apparition de cette immunité, qu'il s'agisse des accidents, des lésions qui caractérisent les infections, qu'il s'agisse des conditions propres à gouverner leur marche, leur évolution, leur terminaison, leur gravité, leur bénignité, à chaque instant, à l'occasion de tous ces phénomènes, on voit intervenir l'influence bien souvent constatée des sécrétions bactériennes. — Dès lors, il devient nécessaire d'étudier ces sécrétions et au point de vue physiologique et au point de vue chimique.

# CHAPITRE IX[1]

## LES SÉCRÉTIONS MICROBIENNES — LEURS PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

HISTORIQUE — PRODUITS PUTRIDES — PTOMAÏNES — SÉCRÉTIONS MICROBIENNES ALCALOÏDIQUES, ALBUMOSIQUES

Propriétés générales des toxines ou sécrétions des ferments figurés. — Historique. — Produits de la putréfaction. — Ptomaïnes. — Travaux de Gaspard, Panum, Selmi, Gautier, etc. — Origine des sécrétions microbiennes. — Procédés suivis par les bactéries pour métamorphoser la matière. — Toxines alcaloïdiques microbiennes. — Toxines alcaloïdiques de la putréfaction. — Toxines alcaloïdiques des microbes pathogènes. — Toxines microbiennes albumosiques.

La découverte des substances toxiques formées de toutes pièces aux dépens de matières putréfiées ou virulentes est bien antérieure à la microbiologie. Dès le commencement de ce siècle, en 1822, Gaspard et Stick constataient que les extraits cadavériques peuvent donner la mort, quand on les injecte sous la peau d'un animal. Ces observations furent confirmées par plusieurs expérimentateurs, par Magendie, par Darcet, par Sédillot; elles ne dépassèrent cependant pas le domaine de la physiologie proprement dite. Aucun de ces savants n'avait songé à isoler chimiquement les substances toxiques dont il avait étudié les effets sur l'organisme : les connaissances chimiques étaient alors trop élémentaires, les procédés d'investigation trop primitifs.

Bien que les travaux de Panum, publiés (2) en 1856, n'aient pas abouti à des résultats beaucoup plus précis que ceux de ses devanciers, le mémoire du savant danois marque cependant un progrès important sur les recherches antérieures. Cet auteur essaya de séparer sommairement les produits toxiques formés au cours de la putréfaction; il fut conduit à admettre que, si les matières putréfiées cèdent à l'alcool une partie de leurs éléments toxiques, une autre portion est au contraire insolubilisée par ce dissolvant. Cette observation remarquable a été le point de départ d'un grand nombre de découvertes.

Aujourd'hui encore, malgré les progrès accomplis depuis quarante ans, quand il s'agit de déterminer la nature des poisons bactériens, beaucoup

(1) Il n'est que juste de rappeler que ce chapitre est dû en grande partie au professeur Hugounenq.

(2) Panum, *Virchow's Arch.*, t. XXVII, XXVIII et XXIX, et *Ann. ch. et phys.*, 5e sér., t. IX.

d'expérimentateurs s'en tiennent à l'expérience de Panum; c'est, d'ailleurs, une base solide pour une classification naturelle des toxines microbiennes, telles qu'on les conçoit ordinairement. Pendant plus de dix ans, de 1856 à 1868, au moment même où Pasteur constituait les bases scientifiques de la bactériologie par ses travaux mémorables sur les fermentations, la physiologie n'ajouta rien de nouveau aux résultats acquis par la génération précédente.

Cependant les observations, les mémoires, les thèses n'ont pas fait défaut pendant cette période. En 1864 et 1865, Weber (1) publiait quelques recherches; en 1866, Hemmer(2), Schweninger(3), W. de Raison(4), Dupré et Bence Jones(5), Hager(6); l'année suivante Müller(7), Weidenbaum(8), Schmitz (9) multipliaient les tentatives pour isoler les poisons putrides; ils ne réussissaient qu'à confirmer les observations de leurs devanciers, n'apportant personnellement rien de nouveau.

Par contre, Bergmann(10) isola, en 1868, de la levure de bière putréfiée, un corps azoté cristallin qu'il étudia, en collaboration avec Schmiedberg(11); ces deux savants lui donnèrent le nom de *sepsine*. Quelque temps après, Zuelzer et Sonnenschein(12) retiraient du produit de la putréfaction une substance azotée dont l'action physiologique était comparable à celle de l'atropine. Rörsch et Fassbender(13), puis Schwanert(14), extrayaient d'un cadavre un principe amorphe voisin de la digitaline, tandis que Dupré et Bence Jones obtenaient une substance fluorescente en solution sulfurique, substance qui, en raison même de ce dichroïsme, rapprochée de la quinine, fut désignée sous le nom de *quinoïdine animale*.

C'était là un premier pas dans la voie de la différenciation chimique des poisons putrides; Gautier, envisageant la question surtout au point de vue biologique, devait aller plus loin. Il montre que la putréfaction des albumines entraîne la formation d'éléments azotés, nettement alcaloïdiques, dont l'apparition est constante au cours des fermentations putréfactives subies par des matières protéiques(15). De ce chef, la genèse des toxines n'avait plus l'intérêt d'un fait isolé; elle prenait l'importance d'une loi chimique d'ordre général; néanmoins, il fallut la consécration, toujours retentissante, des applications toxicologiques pour attirer l'attention du public médical sur la portée de ces nouvelles conquêtes. — Quand le médecin légiste italien Selmi(16), qui se préoccupait avant tout du côté toxicologique, eut donné la démonstration que l'esto-

(1) Weber, *Deutsche Klinik*, 1864, 48-51; 1865, 2-8.

(2) Hemmer, Experimentale Studien über die Wirkung faulender Stücke an den thierischen Organen. München, 1866.

(3) Schweninger, Ueber die Wirk. faul. org. Subst. München, 1866.

(4) W. de Raison, Notes expérim. relatives à la conn. de l'int. putride. *Thèse inaug.* Dorpat, 1866.

(5) Dupré et Bence Jones, *Pharm. Centralbl.*, XVI, 10, et *Zeitschrift für Chemie und Pharm.*, 1866.

(6) Hager, *Pharm. Centralhalle*, XVI, 8, 1866.

(7) Müller, Étude expér. sur une cause de maladie ou de mort. Le poison dit putride contenu dans les matières putrescentes. *Thèse inaug.* Munich, 1867.

(8) Weidenbaum, Étude expér. sur l'isol. du pois. putr. *Thèse inaug.* Dorpat, 1867.

(9) Schmitz, Sur la question du pois. putr. *Thèse inaug.* Dorpat, 1868.

(10) Bergmann, D. putr. Gift. u. d. putr. Dorpat, 1868.

(11) Bergmann u. Schmiedberg, *Centralblatt f. d. med. Wissensch*, 32, 1868.

(12) Zuelzer u. Sonnenschein, *Berl. klin. Wochenschr.*, 12, 1869.

(13) Rörsch u. Fassbender, *Ber. der deutschen chem. Gesell.*, 1864, 1869.

(14) Schwanert, *Ber. der deutschen chem. Gesell.*, 141, 1869.

(15) Gautier, Chimie appliquée à la physiol., à la pathol. et à l'hygiène. Paris: Savy, 1874.

(16) Selmi, *Acad. di Bologna*, janvier 1872.

mae, que les tissus des sujets ayant succombé à une mort naturelle contenaient des substances de tous points identiques avec les alcaloïdes végétaux, l'étude des *ptomaïnes* passa au premier plan de l'actualité; les travaux se multiplièrent. C'est à cette date qu'il faut rapporter les recherches de Brouardel et Boutmy(1), de Gianetti et Corona(2), de Spica(3), de Pouchet(4), d'Ogston(5), de Koch(6), de Guareschi et Mosso(7), de Morelle(8), de Bouchard(9), de Lépine et Aubert(10), de R. Würtz, de Villiers(11), de Marino Zuco(12), de Bœcklisch(13), de Moriggia(14), de Charrin(15).

Ces auteurs avaient étendu le champ des recherches ouvert par Selmi et Gautier; aucun d'entre eux cependant n'avait appliqué dans toute leur rigueur les méthodes précises de la chimie générale. — L'existence des alcaloïdes bactériens toxiques ou *ptomaïnes* était irrévocablement démontrée; leur analogie chimique, bien mise en évidence, leur action sur l'organisme étudiée, approfondie. Il était réservé à Gautier et Étard(16), à Nencki(17), à Brieger, à Ladendurg, à Œchsner de Coninck, à Griffiths(18) et à quelques autres savants, d'isoler ces bases putréfactives, d'en faire l'analyse élémentaire, d'en déterminer la formule, quelquefois même d'en effectuer la synthèse, en un mot, de donner à l'histoire des ptomaïnes la précision, la rigueur qu'on impose à bon droit aux données classiques de la chimie pure.

Jusqu'à présent, les auteurs qui ont attaché leur nom à l'étude des ptomaïnes s'étaient peu préoccupés des conditions biologiques de leur formation. S'adressant à des produits putrides, c'est-à-dire envahis par des micro-organismes de toute espèce, ils n'avaient vu dans l'histoire des bases putréfactives qu'un chapitre nouveau de la chimie organique. Cependant, des découvertes d'une importance capitale modifiaient l'orientation des sciences biologiques : la microbiologie s'était constituée. Les travaux de Pasteur, d'abord ignorés ou méconnus d'un grand nombre de médecins, avaient fini, après quelque résistance, par recueillir des adhésions de plus en plus nombreuses, par bouleverser la pathologie de l'étiologie à la thérapeutique, de fond en comble par conséquent, entraînant la médecine dans une révolution telle qu'elle n'en a jamais connu de pareille.

« Combien ne seraient pas nombreuses les occasions où les germes, s'ils existaient dans l'économie, pourraient se multiplier? Vraisemblablement, avec de pareils hôtes, la vie deviendrait promptement impossible; témoin le cortège

(1) BROUARDEL et BOUTMY, *Ann. d'hyg. et de méd. lég.*, 3e série, t. IV, p. 355, 1880.
(2) GIANETTI et CORONA, S. alcal. cadaver o ptom. del Selmi. Bologne, 1880.
(3) SPICA, *Gaz. chim. ital.*, p. 492, 1880.
(4) POUCHET, *Thèses de Paris*, 1880.
(5) OGSTON, *Brit. med. Journ.*, 1881.
(6) KOCH, Mittheil. aus dem kais. Gesundheitsamt, t. I.
(7) GUARESCHI et MOSSO, *Arch. ital. di biol.*, 1882.
(8) MORELLE, *Thèses de Paris*, 1886.
(9) BOUCHARD, *Bull. de la Soc. de biol.*, p. 665, 1884.
(10) LÉPINE et AUBERT, *Comptes rendus*, juillet 1885.
(11) VILLIERS, *Comptes rendus*, 1884.
(12) MARINO ZUCO, *Ber. der deutsch. chem. Gesell.*, p. 1043, 1884.
(13) BOECKLISCH, *Ber. der deutsch. chem. Gesell.*, p. 86 et 1922, 1885.
(14) MORIGGIA, Expériences de physiotoxicologie sur l'hydrate de triméthylamylammonium et le chlorhydrate de triméthylamine. Rome, 1885.
(15) CHARRIN, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1882 à 1897.
(16) GAUTIER et ÉTARD, *Comptes rendus*, 1883.
(17) NENCKI, *Journ. für prakt. Chem.*, t. XXVI, 1882.
(18) Les recherches d'Œchsner de Coninck et celles de Griffiths figurent aux *Comptes rendus*. — Brieger a publié ses travaux dans plusieurs brochures éditées par Hirschwald à Berlin. — Les recherches de Ladenburg ont paru dans les *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*.

de maladies que beaucoup de meilleurs esprits sont portés aujourd'hui à attribuer à des développements parasitaires de cette nature. Des médecins très autorisés s'accordent maintenant à penser que les questions de contagion et d'infection trouveront, dans une étude approfondie des ferments, des solutions aux obscurités qu'elles soulèvent(¹). »

C'est par l'intermédiaire de leurs produits solubles — on le sait aujourd'hui — que les germes agissent; c'est en modifiant le milieu intérieur qu'ils provoquent des phénomènes pathologiques d'ordre toxique; les maladies infectieuses reconnaissent pour cause des procès fermentatifs où interviennent par conséquent un ferment et un milieu de culture.

***Origine.*** — Le terme de *toxine*, pris dans le sens le plus large, s'applique à toutes les substances chimiques qui, formées au cours des fermentations microbiennes, sont susceptibles d'influencer l'organisme à titre d'agents toxiques ou phlogogènes, quel que soit d'ailleurs le mécanisme de leur action.

Ce qui groupe en un ensemble bien homogène ces produits de nature, de propriétés souvent diverses, c'est leur origine, c'est une activité de ferments: mais, cette activité ne peut s'exercer que dans un milieu où le micro-organisme trouve, indépendamment des conditions physiques favorables à son développement, des substances alimentaires, un milieu de culture. De même que l'alcool, l'acide carbonique, la glycérine, l'acide succinique sont les produits de la fermentation du glucose sous l'influence de la levure de bière, de même que certains ferments peuvent fabriquer de l'acide lactique aux dépens de la lactose, de même aussi les microbes pathogènes, vivant dans un bouillon approprié, provoquent dans ce bouillon des transformations plus ou moins profondes, qui n'ont d'autre but que la nutrition ou la protection du microbe, mais qui ont fréquemment pour résultat la mise en liberté de composés nocifs, de toxines. Une variation notable de la composition chimique de ce milieu entraîne la plupart du temps une modification qualitative ou quantitative de l'élaboration de ces toxines; les exemples qui le prouvent sont innombrables : la production de ces principes est donc étroitement liée à cette composition chimique du milieu extérieur.

Ce serait une erreur grave de ne considérer, dans la genèse de ces produits solubles, d'autre élément que le milieu chimique : un autre facteur intervient, c'est le microbe. — L'espèce microbienne détermine des phénomènes chimiques qui, toutes conditions égales d'ailleurs, lui appartiennent, qui, dans une certaine mesure, la caractérisent; toutefois, avec la même espèce on peut obtenir des fermentations différentes, suivant que la semence sera récente ou ancienne, qu'elle aura été exposée ou soustraite à l'action de la chaleur ou de l'oxygène, qu'elle se sera développée antérieurement dans tel ou tel milieu.

La levure dont les générations ont vécu depuis des siècles sur les grands crus bourguignons, transportée sur les raisins du Midi, y provoque une fermentation toujours identique dans ses grands traits, mais pourtant assez spéciale pour que le vin du Midi, ainsi obtenu, présente jusqu'à un certain point, pendant quelque temps, le bouquet des vins de la Côte-d'Or. On sait que la viticulture cherche actuellement à tirer parti de cette observation curieuse, guidée par les travaux de Rietsch, de Jacquemin, etc.

La médecine a fait de même; à la suite des découvertes de Toussaint, de

(¹) Pasteur, *Études sur la bière*, p. 40 et 41. Paris, Gauthier-Villars, 1876.

Chauveau, de Pasteur, elle a utilisé l'action de la chaleur, de l'oxygène, des agents déshydratants pour modifier les propriétés fermentatives de certains microbes; elle a même réussi, dans cette voie féconde, à transformer en agents de vaccination des micro-organismes pathogènes(1).

Il est impossible de ne pas rapprocher ces données scientifiques de processus qui, pour être d'un autre ordre, n'en ont pas moins quelques points de ressemblance avec ceux de la fermentation : ce sont les phénomènes explosifs. Ces phénomènes comportent également deux éléments, la matière explosible et l'amorce qui détermine la décomposition de cet explosif. Cette décomposition variera, d'ailleurs, non seulement suivant la masse, la composition chimique de la matière, mais encore, dans une large mesure, suivant la nature de l'agent excitateur. Tel explosif, enflammé avec une allumette, subira une combustion tranquille, sans danger; excité par la déflagration du fulminate de mercure, il produira une explosion épouvantable, susceptible de détruire un édifice.

Toutefois, l'analogie n'est pas absolument complète. En premier lieu, la matière explosible est endothermique(2), c'est-à-dire formée avec absorption de chaleur; elle représente une réserve d'énergie potentielle considérable que la déflagration de l'amorce transforme presque instantanément en énergie effective, agissante. En second lieu, le rôle de l'amorce ne dure qu'un instant; il est comparable au léger effort qu'exige l'ébranlement d'une pile d'objets plus ou moins lourds, qui dressés les uns sur les autres sont maintenus à l'état d'équilibre instable.

Dans les procès fermentatifs, la matière fermentescible, en se décomposant, dégage bien de la chaleur comme le corps explosif : c'est là un fait d'observation vulgaire pour la fermentation alcoolique; mais la décomposition n'est ni brusque, ni instantanée; elle est, en outre, sous la dépendance étroite d'une action continue, qui se développe, augmente, décroît, s'arrête avec elle : cette action est celle du ferment.

Au fond, les deux ordres de phénomènes se ressemblent beaucoup; ils ne diffèrent que par le mécanisme de l'agent qui met en œuvre l'énergie potentielle accumulée dans la matière première, fermentescible ou explosible.

Si on peut se faire une idée de l'allure générale, mécanique de ce processus, il est beaucoup plus difficile de préciser les réactions chimiques qui aboutissent à la formation des toxines microbiennes. La plupart d'entre elles contiennent de l'azote, se rapprochent beaucoup des alcaloïdes ou des matières protéiques; elles dérivent le plus souvent des albumines ou des substances quaternaires complexes voisines de ces albumines. Comme il est aujourd'hui pleinement démontré que le mode de décomposition des corps protéiques est l'hydrolyse, la dissection moléculaire par fixation d'eau, il faut attribuer à l'hydratation progressive des albumines la formation des toxines microbiennes.

Depuis les beaux travaux de P. Schützenberger, on s'accorde à considérer les albumines comme des dérivés extrêmement complexes de l'urée $CO \langle {AzH^2 \atop AzH^2}$ et de l'oxamide $\begin{matrix} CO.AzH^2 \\ | \\ CO.AzH^2 \end{matrix}$. Sur ces squelettes moléculaires viennent se greffer des copules formés d'acides amidés, *dileucéines*, *glucoprotéines*, reliés les uns aux

(1) On ne lira pas sans intérêt, dans le *Bulletin de l'Acad. de médecine*, la discussion sur les ptomaïnes et les microbes qui a marqué l'année 1886.

(2) Ou décomposable exothermiquement. (Voy. BERTHELOT, *Mécan. chim.*, t. II, p. 52 et suiv.

autres par des chaînes latérales. L'édifice ainsi constitué pourrait être représenté schématiquement par une formule à chaînons ramifiés, nombreux et enchevêtrés. Or, sous l'influence des alcalis, des micro-organismes, de leurs diastases, comme aussi des cellules vivantes de l'économie, de l'eau se fixe sur ces albumines; des copules se détachent du noyau moléculaire, ils deviennent libres. Alors prennent naissance les peptones, des acides amidés analogues à la leucine, des bases pyrroliques ou hydropyrroliques, véritables alcaloïdes que nous retrouvons, sous le nom de ptomaïnes, dans les produits de la putréfaction.

Il faut ajouter que les microbes pathogènes poursuivent rarement jusqu'à cette dissection ultime l'hydratation des matières protéiques : le plus souvent, et c'est là ce qui rend difficile l'étude de leurs actions chimiques, ils se bornent à imprimer aux albumines nutritives des modifications très légères, presque insensibles aux réactifs, que trahit seule l'action physiologique. Les produits de cet ordre forment un groupe bien distinct, chimiquement très voisin des peptones; il comprend des substances azotées, neutres, amorphes, solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme. Ces composés présentent les réactions du biuret, celle d'Adamkiewicz; le réactif de Millon les colore en rouge; l'acide azotique les teint en jaune: ce sont les toxines albumosiques.

Quand la décomposition des albumines a été plus profonde, des corps de constitution plus simple se sont formés; plusieurs cristallisent; la plupart sont bien définis : ce sont des composés azotés, basiques, huileux ou cristallins, plus solubles dans l'alcool ou les dissolvants organiques que dans l'eau, formant des sels avec les acides, précipitables par l'iodure de potassium ioduré, les iodures doubles, l'acide picrique, le sublimé, les acides phosphotungstique, phosphomolybdique, etc., etc. Telles sont les toxines microbiennes alcaloïdiques fréquemment désignées sous le nom de ptomaïnes [1].

Les toxines alcaloïdiques peuvent se présenter sous forme d'huiles incolores ou ambrées, d'odeur très variable, tantôt vireuse ou cadavérique, quelquefois agréable, analogue à celle de l'aubépine, du seringa. Ces bases, souvent insolubles dans l'eau, se dissolvent généralement bien dans l'alcool, l'éther, dans les dissolvants des substances riches en charbon; elles se combinent aux acides pour donner des sels solubles, bien cristallisés; elles peuvent s'unir également au chlorure d'or, au chlorure de platine pour fournir des combinaisons qui cristallisent facilement, qui se prêtent bien à la séparation des alcaloïdes : ces bases liquides ne renferment habituellement pas d'oxygène.

Par contre, les alcaloïdes oxygénés sont presque toujours solides, incolores : la plupart cristallisent à l'état de sels; beaucoup se dissolvent bien dans l'eau, médiocrement dans l'alcool, mal dans la benzine, dans le chloroforme.

Quel que soit leur état, solide ou liquide, les toxines basiques présentent un ensemble commun de propriétés chimiques : l'oxygène, la lumière, les acides en excès les altèrent facilement, les colorent, les résinifient; les acides dilués, les chlorures d'or, de platine s'en emparent, forment avec elles des combinaisons cristallines, quelquefois teintées en rose. Vis-à-vis des réactifs précipitants, ces alcalis se comportent comme les bases extraites des végétaux; ils sont toujours précipités par l'acide phosphomolybdique, à peu près constamment par l'iodure de potassium ioduré, par les iodures doubles de potassium, de mercure, par ceux

[1] La dénomination des *ptomaïnes* ne convient pas à tous les alcaloïdes microbiens; elle doit être restreinte, d'après l'étymologie (πτῶμα, cadavre), aux bases alcalines qui se produisent pendant la putréfaction cadavérique.

de bismuth et de potassium, par le tannin, le cyanure argento-potassique, l'acide picrique, les réactifs de Nessler, de Schultze, de Sonnenschein; ces corps se colorent par le réactif de Fröhde; ils réduisent le ferricyanure de potassium, teintent en bleu le mélange de ferricyanure et de chlorure ferrique, ainsi que Selmi l'a vu pour la première fois; cette dernière réaction, qui n'est nullement spécifique des ptomaïnes, comme on l'avait cru, ne leur appartient pas toujours en propre; elle est due, la plupart du temps, aux impuretés qui les accompagnent.

Les alcaloïdes bactériens exercent sur l'économie des effets toxiques variables d'un principe à l'autre : système nerveux central ou périphérique, moteur ou sensitif, tissu musculaire, tube digestif, appareil circulatoire, organes sécréteurs, tous les systèmes de l'organisme, ensemble ou isolément, peuvent être influencés par ces toxines. Ces effets varient, d'ailleurs, suivant les doses, qui elles-mêmes diffèrent notablement pour les divers alcaloïdes. Tels d'entre ces produits, la neurine, la muscarine, par exemple, provoquent chez certains animaux des accidents mortels avec des quantités si faibles qu'on peut placer ces corps à côté des bases végétales les plus actives; en revanche, d'autres manifestent leur activité physiologique à des proportions si élevées qu'on peut à peine les comprendre parmi les poisons.

Au nombre des effets les plus constants des alcaloïdes de la putréfaction on a spécialement noté la dilatation rapide de la pupille, qui se resserre énergiquement peu de temps après, l'affaiblissement, quelquefois l'excitabilité des centres moteurs; on a également enregistré la perte de la contractilité musculaire, de la sensibilité cutanée, précédée d'une courte période de convulsions tétaniques, le ralentissement des mouvements du cœur, la somnolence, la torpeur, etc., etc.

Élaborées par des micro-organismes appartenant à de nombreuses espèces, les toxines de la putréfaction ne peuvent être rapportées à telle ou telle de ces espèces.

Parmi ces alcaloïdes, il en est qui ne manifestent aucune action toxique; d'autres extraits de cadavres humains, de viande de cheval, de poisson, etc., se révèlent actifs.

La *parvoline*, $C^9H^{13}Az$, est une base huileuse, bouillant vers 200°, peu soluble dans l'eau, se résinifiant à l'air, tuant l'animal[1].

L'*hydrocollidine*, $C^8H^{13}Az$, offre une odeur de seringa, altérable à l'humidité, entrant en ébullition à 210°, tétanisante à faible dose[2].

La *mydaléine*, de formule inconnue, extraite par Brieger[3] de la viande putréfiée, a été l'objet d'une étude chimique fort incomplète; son histoire physiologique est plus avancée. Injectée sous la peau d'un chien, cette mydaléine provoque une hypersécrétion des muqueuses, des glandes salivaires et lacrymales; la pupille se dilate; les vaisseaux de l'oreille s'injectent, la température s'élève de 1° ou 2°; les battements du cœur, d'abord accélérés, se ralentissent; l'animal ne tarde pas à succomber.

La *neurine* $C^5H^{13}AzO = \left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\ C^2H^3\end{matrix}\right\rangle Az(OH)$, ou hydrate de triméthylvinylammonium, a été rencontrée par Brieger et d'autres auteurs dans les produits de la putréfaction cadavérique[4]; c'est une base sirupeuse, alcaline, très soluble

(1) Gautier et Étard, *Comptes rendus*, t. XCII et XCIV.

(2) Gautier et Étard, *Loc. cit.*

(3) Brieger, *Untersuchungen über Ptomaïne*. Berlin, Hirschwald.

(4) Elle paraît provenir de la décomposition des *lécithines*, combinaisons de la neurine avec un corps gras soudé à l'acide phosphorique. Les lécithines sont très répandues dans l'économie et tout spécialement dans le tissu nerveux.

dans l'eau, donnant avec les acides des sels bien cristallisés, se combinant également avec le chlorure platinique. Cette neurine est un poison violent pour certaines espèces animales, le chat en particulier, tandis que le cobaye se montre réfractaire à son action. Sur le chien, on observe les phénomènes suivants : abolition de l'excito-motricité, diminution de fréquence et d'intensité des mouvements respiratoires; le nombre des battements du cœur augmente, puis diminue irrégulièrement; tout se passe comme si le cœur lui-même était soustrait à l'action du pneumogastrique. L'intestin est le siège de mouvements péristaltiques qui s'accompagnent de diarrhée profuse, d'émissions involontaires d'urine et de sperme. Cette action a été comparée par les auteurs tantôt à celle du curare, tantôt à celle de la muscarine.

La *choline* $C^5H^{15}AzO^2 = \left.\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ C^2H^4.OH\end{matrix}\right\rangle Az(OH)$, hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium, est un sirop alcalin, rencontré par Brieger, Bœcklisch et d'autres chimistes dans plusieurs matières putréfiées. La chaleur la dédouble en glycol, $C^2H^4(OH)^2$, et en triméthylamine, $Az(CH^3)^3$; elle est moins toxique que la neurine; mais son action est de même ordre, à l'intensité près.

La *muscarine* $C^5H^{15}AzO^3 = \left.\begin{matrix}(CH^3)^3 \\ CH^2 \\ CH.(OH)^2\end{matrix}\right\rangle Az(OH$, découverte en 1870 par Schmiedberg et Koppe [1] dans la fausse oronge, *Agaricus muscarius*, a été extraite par Brieger de la chair de poisson putréfiée. Cette base, dont Schmiedberg et Hartnack ont réussi à faire la synthèse en oxydant l'alcaloïde précédent [2], la choline, est un corps solide, cristallisé, déliquescent, réducteur du ferricyanure de potassium. Cette muscarine est très toxique; son action se rapproche beaucoup de celle de la neurine : rétrécissement pupillaire, arrêt du cœur, diarrhée, émission involontaire d'urine et de sperme.

G. Pouchet [3] a isolé, des eaux résiduaires provenant du traitement industriel des déchets d'os et de viande, deux bases en $C^7H^{18}Az^2O^6$ et $C^5H^{12}Az^2O^4$, cristallisées l'une et l'autre; ces deux alcaloïdes sont toxiques et agissent en paralysant les mouvements réflexes.

Citons également un certain nombre d'amines de constitution plus ou moins simple que Gautier et Mourgues, Brieger, Bœklisch, Ladenburg, Udransky, Hoffe, Œschner de Coninck ont retirées des milieux où s'était exercée l'activité microbienne : ce sont, avec les diverses *méthylamines*, la *butylamine*, $C^4H^9.AzH^2$, huile volatile à 86°, stupéfiante, convulsivante à dose élevée; l'*amylamine*, $C^5H^{11}.AzH^2$, liquide bouillant à 98°, très toxique, excitant la sécrétion urinaire. — L'*éthylène-diamine*, $C^2H^4(AzH^2)^2$, dilate les pupilles, excite les sécrétions nasale et oculaire : tue à petites doses; l'*hydrotoluidine*, $C^7H^{11}Az$, huile alcaline, bouillant à 199°, est tétanisante, etc., etc.

En dehors de ces nombreuses substances, il convient d'aborder l'étude des alcaloïdes toxiques fabriqués par des microbes pathogènes bien déterminés ou élaborés dans les tissus ou les liquides de l'économie au cours des maladies infectieuses; il y a lieu toutefois d'observer, au sujet de ces alcaloïdes, que leur présence dans l'organisme infecté n'implique nullement qu'ils sont les produits directs des microbes. Rien ne prouve, par exemple, que les alcaloïdes trouvés

(1) *Ber. der deutsch. chem. Gess.*, 1870, p. 281.
(2) SCHMIEDBERG et HARTNACK, *Chemisches Centralblatt*, t. VII, p. 281.
(3) G. POUCHET, *Monit. scient. de Quesneville*, 1884, p. 253.

dans l'intestin ou dans l'urine, chez des malades atteints de fièvre typhoïde, sont les matériaux de sécrétion du bacille d'Eberth; ils peuvent dériver des cellules de l'économie, dont l'agent pathogène a modifié le chimisme.

Le tétanos devait attirer l'attention des expérimentateurs, à cause de la netteté des réactions physiologiques que semblaient devoir fournir les toxines fabriquées par le bacille de Nicolaïer. — Brieger n'a pas isolé moins de quatre bases bien distinctes des bouillons de ce microbe; malheureusement, de son propre aveu les cultures n'étaient pas pures, impureté qui enlève beaucoup de portée à ses recherches : la chimie du tétanos est d'ailleurs des plus compliquées.

L'auteur allemand a d'abord décrit sous le nom de *tétanine* une base en $C^{15}H^{30}Az^2O^4$, à chlorhydrate déliquescent; de très petites quantités de cette toxine provoquent d'abord un abattement marqué, bientôt suivi de convulsions tétaniques mortelles.

La *tétanotoxine* en $C^5H^{11}Az$, peut-être identique avec la pentaméthylène-imine $(CH^2)^5AzH$, est un liquide d'odeur désagréable, bouillant à 100°; elle accélère d'abord, puis ralentit la circulation, la respiration : elle détermine des frissons, de l'angoisse, finalement des convulsions tétaniques.

A côté d'une troisième base tétanisante, la *spasmotoxine*, ce chercheur décrit une quatrième substance, qui ajoute à ses propriétés convulsivantes une action sialogène des plus marquées; ce principe ne passe pas dans les urines pendant la vie.

Brieger, poursuivant ses recherches, a étudié les toxines du choléra; il s'est adressé aux milieux de culture du bacille-virgule de Koch.

Il a extrait la *méthylguanidine* ou *méthyluramine* $C^2H^7Az^3$, qui a été retrouvée également parmi les produits solubles soit du microbe de la septicémie des souris, soit du *vibrio proteus*; cette base est une substance blanche, cristalline, très déliquescente, de saveur caustique, ammoniacale, convulsivante à faibles doses. — Il a isolé un alcaloïde en $C^2H^8Az^2$, peut-être l'éthylène-diamine, qui exerce une action spasmodique énergique, puis, à côté de ce composé, un principe alcalin non défini auquel il faut reporter, semble-t-il, la pathogénie des symptômes les plus caractéristiques du choléra : algidité, diarrhée, paralysie (1), etc., etc.

A ces travaux se rattachent tout naturellement les recherches, antérieures, du reste, de G. Pouchet, qui a retiré par le chloroforme, des fèces d'un cholérique, une substance huileuse, oxydable, énergiquement réductrice du ferricyanure de potassium, du chlorure d'or et du chlorure de platine : elle paraît appartenir à la série pyridique. Cette toxine exerce sur l'organisme une action des plus marquées : sensation de froid, nausées, embarras gastrique persistant chez l'homme; chez les animaux, on observe le ralentissement des mouvements du cœur, et, après la mort, la rigidité précoce.

Pouchet a retrouvé des traces de cet alcaloïde dans le bouillon de culture du microbe (2). Peut-être est-il identique à l'un des alcaloïdes de Brieger, ou à la base à odeur d'aubépine extraite par Villiers du contenu intestinal de deux cholériques (3) ou encore aux poisons isolés par Rietsch et Nicati (4) des déjec-

(1) Gautier, *Chim. biol.*, p. 270. Paris, Savy, 1892.
(2) G. Pouchet, *Comptes rendus*, t. C, p. 220 et t. CI, p. 510.
(3) Villiers, *Comptes rendus*, t. XCIX et C.
(4) Rietsch et Nicati, *Recherches sur le choléra*. Paris, 1886, p. 79.

tions de malades atteints de ce choléra asiatique. L'histoire chimique de ces divers principes est trop incomplète, les renseignements fournis par les auteurs sont trop sommaires pour qu'on puisse conclure avec quelque certitude à ces identités.

Du cerveau des chiens enragés, Anrepp a extrait une petite quantité d'un corps alcaloïdique qui, injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané, reproduit les symptômes de la rage confirmée.

Griffiths a publié dans ces derniers temps toute une série de recherches, exigeant sur plusieurs points peut-être de nouvelles confirmations; il s'agit des bases retirées par lui des urines de malades atteints d'affections contagieuses. La présence de ces bases dans les divers excreta n'implique nullement leur élaboration dans l'économie par l'agent infectieux; nous ne reviendrons pas sur ces réserves nécessaires; nous nous bornerons à résumer sommairement les travaux de Griffiths(1).

De l'urine d'un érysipélateux, il a isolé un alcaloïde en $C^{11}H^{13}AzO^{3}$ qui cristallise en lamelles blanches orthorhombiques, solubles, fortement alcalines; cette base est pyrétogène, convulsivante.

Dans la fièvre puerpérale, la sécrétion rénale renfermerait un principe alcalin en $C^{23}H^{19}AzO$, susceptible de déterminer la mort au milieu de phénomènes fébriles intenses.

Chez des oreillonneux, on trouve une substance blanche, cristalline, qui se dissout dans l'eau, l'éther, le chloroforme; ce composé, qui paraît être la propylglycocyamine $C^{5}H^{13}Az^{3}O^{2}$, est convulsivant(2).

Les cultures pures du *Micrococcus scarlatinæ*, le liquide urinaire des scarlatineux ont fourni à Griffiths un alcaloïde cristallisé, soluble dans l'eau, de formule $C^{5}H^{12}AzO^{4}$; toutefois, il y a lieu de remarquer qu'on n'est nullement fixé sur la nature du germe pathogène de cette fièvre scarlatine.

De même, on peut retirer des bouillons du bacille de Klebs et Löffler, aussi bien que de l'urine des diphtéritiques, une toxine alcaloïdique en $C^{14}H^{17}Az^{2}O^{6}$, peut-être identique avec la ptomaïne extraite par Villiers des tissus d'un diphtéritique.

Une base en $C^{9}H^{9}AzO^{4}$ a été extraite du contenu vésical des malades atteints d'influenza; c'est un corps cristallisé en aiguilles solubles, qui provoque la fièvre et peut déterminer la mort en quelques heures(3).

L'eczéma est une affection de nature mal définie au point de vue pathogénique; toutefois les eczémateux élimineraient par le rein une toxine alcaloïdique, en cristaux solubles dans l'eau, de formule $C^{7}H^{13}AzO$; ce composé, appelé par Griffiths *eczémine*, est vénéneux : injecté sous la peau, il produit une vive inflammation locale qu'accompagne une forte fièvre.

Certaines maladies de l'appareil respiratoire provoquent également dans l'organisme la formation de toxines microbiennes. Villiers a extrait précédemment, des organes de deux enfants morts de broncho-pneumonie rubéolique, un alcaloïde volatil, sternutatoire, Griffiths a trouvé de même, chez les malades atteints de rougeole, une toxine dont l'injection entraîne la mort avec symptômes pyrétiques des plus marqués. — Dans la toux convulsive, existe-

(1) Griffiths, *Comptes rendus*, t. CXIII et CXIV, 1892.
(2) Griffiths, *Chem. News*, février 1890.
(3) Griffiths et Ladel, *Comptes rendus*, 1893. — Slosse, *Journal de méd., chir. et pharm. de Bruxelles*, 1894.

rait une base en $C^5H^{13}AzO^2$; dans la pneumonie, dans l'angine de poitrine, on découvrirait un principe alcalin, dont la formule répond à $C^{20}H^{26}Az^2O^5$.

L'urine des morveux fournit une substance alcaline en $C^{15}H^{10}Az^2O^6$, dont les effets reproduisent bien les principaux symptômes de la maladie : apparition d'abcès localisés, nodosités dans le poumon et la rate, abcès métastatiques dans les principaux organes.

Il faut ajouter que, dans les cultures sur viande de la bactéridie, Hoffa a décelé une base peu toxique; Lando-Landi en a vu une seconde capable de tuer les souris. Je dois aussi mentionner le produit alcaloïdique retiré par Zulzer des bacilles de la tuberculose.

Il serait trop long de rappeler toutes les recherches qui, dans ces dernières années, ont fouillé ce domaine, sous l'influence des idées émises par Bouchard touchant le rôle de l'urine comme émonctoire des produits toxiques élaborés dans l'économie par l'activité physiologique des cellules ou le chimisme des agents pathogènes; l'histoire de ces toxines n'est pas complète : elle n'est qu'ébauchée. Plusieurs points sont à contrôler, de plus nombreux encore restent à découvrir; beaucoup d'entre eux auraient déjà été mis à jour si l'attention des chercheurs ne s'était depuis quelque temps dirigée plus volontiers du côté d'un autre ordre de toxines, les toxines albumosiques.

Néanmoins, le terrain est suffisamment déblayé à l'heure actuelle pour qu'on puisse considérer, comme une notion définitivement acquise, la production par les microbes de substances toxiques que la chimie et la physiologie s'accordent à rapprocher des alcaloïdes végétaux; ces analogies sont parfois si étroites que le réactif chimique ou vivant est fréquemment dans l'impuissance absolue de découvrir des différences.

La recherche des alcaloïdes microbiens, dans les milieux de culture où s'étaient developpés les agents pathogènes, a fourni une ample moisson de faits nouveaux; toutefois on n'a pas été longtemps sans reconnaître que certains micro-organismes exercent par leurs produits solubles une action pathogénique manifeste, sans élaborer pourtant la moindre trace d'alcaloïde. On a cherché, on a trouvé d'autres composés appartenant à un groupe chimique entièrement distinct : ce sont les toxines de nature albumineuse, si remarquables par l'intensité et la variété de leurs actions.

Arloing (1), en étudiant le bacille qu'il considère comme pathogène de la péripneumonie contagieuse du bœuf, a isolé par l'addition d'un excès d'alcool aux bouillons de culture une substance azotée, amorphe, soluble dans l'eau, dans la glycérine, insoluble dans l'alcool, ne manifestant aucune réaction colorée par l'iode ou l'acide azotique. Cette substance, injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané du bœuf, détermine, en l'absence de tout élément figuré vivant, « une tuméfaction large comme la paume de la main, épaisse, chaude, douloureuse au centre, molle à la périphérie (2) ».

Quelques mois après, de Christmas publie des résultats de même ordre : des bouillons de culture du staphylocoque, il retire, par l'alcool, une substance provoquant l'œdème de la conjonctive, la décoloration de l'iris, en outre une suppuration légère de la chambre antérieure de l'œil du lapin. « Cette substance, ajoutait l'auteur, est probablement une diastase ressemblant à la

(1) Arloing, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 1365 et 1750, 7 mai et 18 juin 1888. — Nocard et Roux ont isolé des parasites sous forme de grains des plus ténus.
(2) Arloing, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 1366.

substance pyogène qu'Arloing vient de trouver dans des cultures du microbe de la péripneumonie contagieuse(1). »

Aussitôt après ces premiers travaux, Roux et Yersin(2), Vaillard et Vincent(3), Brieger et Fränkel, Hugounenq et Éraud(4), Tizzoni et Catani, Bouchard, Charrin, Hankin, Chittenden, Koch, Roussy, Buchner, Marmier(5), Courmont et Doyon publièrent sur les toxines albumosiques une série de recherches.

Avant la découverte de ces toxines microbiennes de nature albumosique — le fait est digne de remarque — on connaissait des matières albuminoïdes toxiques. En 1883, deux auteurs américains, Weir Mittchell et E. A. Reichardt, avaient isolé des venins du serpent à sonnette et du serpent mocassin une peptone, une globuline, une albumine vénéneuses. Peu de temps après, Norris Wolfenden retirait, du venin sécrété par le *cobra capella* de l'Inde, d'autres protéines actives; Kobert démontrait la présence de toxalbumines dans quelques araignées; Viron dans certains liquides hydatiques, sans parler des poisons protéiques extraits par divers chimistes des fruits du ricin, du lupin jaune, du jequirity. Ces observations établissent que, loin de constituer une exception spéciale au groupe des microbes, l'aptitude à élaborer des toxines albumineuses est une fonction physiologique d'ordre général pour toutes les cellules vivantes, qu'il s'agisse d'ailleurs de l'un ou de l'autre règne.

De tous les problèmes que soulève cette question des toxines, le premier est celui de leur origine. Dans les cultures où existent des matières protéiques, albumines ou peptones, il est tout naturel de considérer ces substances comme les matières utilisées par le microbe, les albumines vénéneuses provenant des albumines alimentaires; dans tous les cas, on peut toujours invoquer ce mécanisme sans qu'aucune objection valable y vienne mettre obstacle.

Il en est tout autrement des liquides qui ne renferment pas trace de matières protéiques, mais seulement des éléments quaternaires cristallisables, amines, amides, acides amidés plus ou moins complexes, etc., etc. Placé dans un tel milieu, absolument privé d'albumine, l'agent pathogène est-il capable de construire lui-même l'édifice moléculaire si compliqué de ces toxines albumosiques? Est-il capable, mettant à profit les composés quaternaires dont il dispose, d'effectuer par un procès synthétique la reconstitution des matières protéiques? C'est là un problème des plus importants en biologie générale, dont l'intérêt est incontestablement d'un ordre fort élevé; aussi a-t-on cherché de plusieurs côtés à le résoudre sans apporter, de part et d'autre, de solution définitive.

Fermi(6) a cultivé le bacille pyocyanique, le Micrococcus prodigiosus, une série de micro-organismes dans le liquide normal de Nœgeli additionné de glycérine, dans un bouillon par conséquent exempt d'albumine; il a constaté la production de ferments zymotiques, agissant à la façon de la trypsine, liquéfiant la gélatine. Le travail d'Outchinsky est analogue.

Arnaud et Charrin(7), ayant semé ce bacille pyocyanique dans un milieu dépourvu de matières protéiques, ont trouvé plusieurs diastases albumineuses.

(1) De Christmas, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 2e année, n° 9, sept. 1888, p. 478.
(2) Roux et Yersin, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 629; 1889, p. 273; 1890, p. 385.
(3) Vaillard et Vincent, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 1.
(4) Hugounenq et Éraud, *Comptes rendus*, 1891 et 1893.
(5) Marmier, *Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1895.
(6) Fermi, *Centr. für Physiol.*, 1892, p. 481.
(7) Arnaud et Charrin, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1892.

dont l'une hydratait l'asparagine. Guinochet[1], de son côté, a vu le bacille de Löffler, cultivé sur de l'urine normale, produire les toxines diastasiques que ce microbe donne en bouillon peptonisé.

De ce que les preuves chimiques ou physiologiques ne nous paraissent pas jusqu'à présent suffisantes pour asseoir une conviction, il ne s'ensuit pas qu'on doive refuser aux microbes le pouvoir de réaliser la synthèse des matières albuminoïdes aux dépens des corps azotés cristallisables. Les microbes sont après tout des cellules[2]; il n'y a aucune raison pour qu'ils ne possèdent pas les aptitudes fonctionnelles que manifestent les autres cellules. Mais, actuellement, cette démonstration qu'on peut pressentir comme une éventualité probable, n'a pu être faite que pour certains microbes, ainsi que l'a vu Hugounenq; pour d'autres, elle n'a pas été établie d'une façon complète; elle ne le sera qu'à l'aide de l'analyse quantitative.

La substance retirée des cultures du pneumobacillus liquefaciens bovis est une matière blanche amorphe, soluble dans l'eau, dans la glycérine, azotée, mais non albumineuse; ses effets s'exagèrent à $+ 80°$ C; ils s'atténuent au voisinage de $+ 100°$ C. Cette substance, qui paraît être enfermée dans l'atmosphère visqueuse de chaque microbe, produit chez le bœuf une tuméfaction épaisse, chaude, douloureuse, rétrocédant lentement, après plusieurs jours.

Des cultures du *Bacillus heminecrobiophilus*, Arloing a extrait une diastase, qui rappelle, par certains caractères, le principe retiré par cet auteur des bouillons où a vécu l'agent qu'il considère comme générateur de la péripneumonie : c'est un produit blanc, soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool, qui, injecté dans le testicule bistourné du bélier, provoque la dissolution du tissu conjonctif, la diapédèse, l'infiltration des régions circonvoisines, la formation de gaz. — Pour 100 volumes, on a :

| | |
|---|---|
| $CO^2$ | 18,30 |
| O | 2,04 |
| Az | 79,66 |

Cette substance peptonise la fibrine, intervertit la saccharose, saccharifie l'amidon, émulsionne, dédouble les graisses; diverses zymases ont pu être isolées par le procédé de Danilewski.

Ce qui fait l'intérêt de ce travail, c'est la production abondante de gaz par la seule action du ferment soluble en l'absence de tout ferment figuré; le fait semble avoir été mis hors de doute par les expériences répétées d'Arloing[3]; cependant, l'explication qu'il en donne ne peut être admise sans de nouvelles preuves plus convaincantes[4]. — Tout ce qu'on sait sur la chimie des diastases les montre comme susceptibles d'un nombre fort restreint d'aptitudes chimiques : leurs procédés de dédoublement se réduisent presque toujours à un phé-

(1) Guinochet, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1893. — L'expérience de Guinochet n'est pas à l'abri de tout reproche, l'urine la plus normale renfermant *toujours* des albumines du groupe des mucines que ni l'acide acétique, ni le ferrocyanure, ni les acides forts ne peuvent déceler. (Loebisch. *Anl. für Harnanalysen*, 1re édition, p. 197. Wien, Urban et Schwartzenberg.)

(2) Voy. Charrin, *Sem. méd.* — Analogies de la cellule bactérienne et de la cellule organique.

(3) Arloing, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 1730.

(4) Pour que l'explication d'Arloing s'imposât comme le résultat obligé de son expérience, il faudrait démontrer que le testicule du bélier est mort, qu'il n'y reste plus un seul organite vivant. Il suffit d'énoncer cette condition pour démontrer les difficultés d'un pareil contrôle.

[A. CHARRIN.]

nomène d'hydradation; la pepsine, les diastases pancréatiques, l'émulsine, la myrosine fixent de l'eau sur la molécule des corps qu'elles dédoublent, rien de plus; nous ne les voyons jamais provoquer une décomposition moléculaire profonde, rappelant celle qu'accuse le dégagement gazeux de l'expérience d'Arloing. A coup sûr, ce dégagement constitue en soi un phénomène qui témoigne d'une activité chimique tellement puissante, si éloignée de tous les mécanismes diastasiques, qu'une autre explication peut être invoquée, en faisant intervenir des éléments cellulaires du testicule. Si on admet que la substance isolée par Arloing est susceptible de fermenter au contact des cellules de l'économie plus ou moins modifiées, les résultats de l'expérience s'expliquent aisément; ils rentrent dans le cadre habituel des actions chimiques occasionnées par les éléments figurés; ils établissent également que, parmi les substances phlogogènes, il en est qui, au lieu de jouer le rôle de ferment, ne sont que des corps fermentescibles, dont la fermentation entraîne des processus de phlogose, compliquée ou non de dégagement gazeux.

Avec les toxines pyocyaniques Charrin a reproduit les principaux accidents. — Roux et Yersin[1] ont obtenu, avec les produits solubles du bacille de Klebs et Löffler, une série d'effets toxiques; les animaux en expérience ont des selles diarrhéiques, du tremblement; la respiration est anxieuse, la mort survient rapidement; à l'autopsie, on constate des épanchements dans la plèvre, des congestions généralisées des viscères; les espèces, qu'une forte dose de bacilles n'affecte pas, montrent aussi une remarquable résistance à ce produit : les souris sont de ce nombre. — Ce poison diphtéritique ne développe toute son énergie que dans les milieux alcalins; des doses modérées d'acide entravent son action; l'air, la lumière paraissent également la diminuer; une température de 100° C. suffisamment prolongée la fait disparaître. Cette toxine est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool; les précipités d'alumine ou de phosphate de chaux l'entraînent; elle dialyse lentement; elle provoque à très faible dose des accidents mortels. Ces résultats sont à rapprocher des toxines alcaloïdiques extraites par Villiers et Griffiths des organes et de l'urine des diphtéritiques; toutefois ces recherches de Griffiths demandent des confirmations.

Des bouillons de culture de l'*Orchiococcus urethræ*, Hugounenq et Éraud ont extrait une substance solide, amorphe, jaunâtre, sans odeur ni saveur, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool fort; ce principe réagit comme une peptone vis-à-vis des réactifs habituels : réactions du biuret, de Millon, d'Adamkiewicz, acides nitrique, picrique, phosphotungstique, sublimé, acétate de plomb, tannin, iodures doubles, etc., etc. Cette matière se différencie pourtant des peptones et par l'absence de soufre, et par sa faible teneur en azote (11,44 au lieu de 15 pour 100); elle s'en distingue, d'ailleurs, encore plus nettement par ses propriété phlogogènes; inactive dans les autres tissus, elle détermine dans le testicule, surtout chez les jeunes animaux, une fonte purulente de l'organe qui ne laisse après elle, à la place du testicule, qu'un petit noyau atrophié, raccorni [2].

[1] Roux et Yersin, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 2e année, n° 12, décembre 1888, p. 629; 1889, p. 273; 1890, p. 385.
[2] Hugounenq et Éraud, *Comptes rendus*, 1891 et 1893.

La chimie pathologique du choléra est encore très confuse. Plusieurs auteurs, tels que Brieger, Nicati et Rietsch, Pouchet, Villiers, Klebs, avaient isolé des toxines alcaloïdiques des bouillons de culture du bacille virgule, aussi bien que du sang ou du contenu intestinal des cholériques; ces recherches avaient eu pour point de départ l'opinion de Koch qui veut que, le vibrion pathogène ne pénétrant pas dans l'organisme infecté, ses effets généraux soient mis sur le compte d'un produit soluble et diffusible, d'un poison chimique (1). Les recherches de Brieger, Klebs, Nicati et Rietsch démontrèrent bien l'existence de ptomaïnes prévues par le bactériologiste allemand, mais ces bases avaient trop peu d'activité pour rendre compte des phénomènes toxiques de l'infection cholérique.

Brieger et Frænkel reconnurent alors, dans les milieux de culture où s'était développé le bacille virgule, l'existence d'une matière albuminoïde insoluble dans l'eau et dans l'alcool, inoffensive pour le lapin, toxique pour le cobaye (2). Cette substance, précipitable par le sublimé, l'acétate de plomb, le ferrocyanure acétique, est riche en soufre; elle donne la réaction de Millon, celle du biuret, etc ; injectée aux animaux, elle produit des abcès ou des pseudomembranes; quand on la chauffe vers 60° C., elle perd son activité. Petri, au contraire, a isolé une véritable peptone soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool, mais non par le sulfate d'ammoniaque; cette substance, que le nitrate mercurique colore en rouge, serait d'ailleurs peu active. Bien que Scholl (3) et Hueppe (4) aient confirmé ces assertions de Petri, ces expériences ne doivent être acceptées que sous réserve, à cause des conditions différentes, peu précises, qui ont présidé à leur réalisation.

L'existence du poison cholérique n'en est pas moins certaine, ainsi que l'a démontré Bouchard (5), provoquant à l'aide des urines cholériques, chez les lapins, la diarrhée, l'albuminurie, puis l'anurie consécutive, enfin l'algidité; mais ce poison, qui paraît être énergiquement fixé par les bacilles, comme l'a indiqué Cantani (6), est difficile à isoler; de plus, il est fort altérable.

Pour Gamaleïa (7), les toxines proviennent des corps vibrioniens; elles paraissent constituées par une petite quantité de substance insoluble dans l'eau pure, soluble dans les alcalis dilués, précipitable par l'alcool, les acides, le sulfate de magnésie, assez semblable aux toxalbumines de la diphtérie et du tétanos, et comme elles très voisine des nucléoalbumines. En injection intraveineuse, ces toxines déterminent l'apparition des symptômes typhiques du choléra humain. Ce serait là le poison primitif qui préexisterait dans la cellule microbienne; par l'action d'une température élevée, peut-être sous d'autres influences, il fournirait un poison secondaire, insoluble dans l'eau acidulée, soluble dans les alcalis, précipitable par l'alcool, l'acide acétique, l'acétate de plomb; cette substance, qu'une température de 120° maintenue pendant une heure n'altère pas, serait au contraire facilement détruite par les alcalis bouillants; elle pro-

(1) Gamaleïa, *Arch. de méd. expér.*, 1892, p. 172.
(2) Brieger et Frænkel, *Berl. klin. Woch.*, 1890, nos 11 et 12.
(3) Scholl, *Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 41.
(4) Hueppe, *Deutsche med. Woch.*, 1891, n° 53.
(5) Bouchard, *Congrès de Grenoble*, 1885. Voy. aussi Bosc, *Ann. Past.*, 1895. Voy. aussi Ransom.
(6) Cantani, *Deutsche med. Woch.*, 1886, n° 45.
(7) Gamaleïa, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888 et 1892. — *Comptes rendus*, 1890. — *Bull. de la Soc. de biol.*, 1889.

voque chez les animaux une inflammation exsudative intense au point d'inoculation, des convulsions et la mort : il s'agirait, d'après Gamaleïa, d'une nucléine dérivée de la nucléoalbumine primitive, dont le dédoublement facile rendrait compte de la pluralité des toxines et, par voie de conséquence, de la multiplicité des résultats.

Parmi les maladies infectieuses, une des mieux étudiées, au point de vue du mécanisme intime de sa pathogénie, est certainement le tétanos. Aux résultats publiés par Brieger, il faut joindre les recherches de Kitasato et Weyl; ces auteurs considèrent, comme poisons du tétanos, des toxines alcaloïdiques dont ils ont déterminé la formule et étudié les propriétés; ces données contestées de divers côtés ont définitivement été reconnues inexactes par Brieger lui-même qui avait opéré, au cours de ses premiers travaux, sur des cultures impures. Knud Faber (1), a démontré que ce poison tétanique, loin de se rapprocher des alcaloïdes, était au contraire une matière albumosique, un ferment soluble.

Tizzoni et Catani, puis Vaillard et Vincent (2), ont confirmé ces résultats de Knud Faber; ils ont établi que la substance active des bouillons de culture du bacille de Nicolaïer est amorphe, ambrée, inodore, soluble dans l'eau, peut-être susceptible de liquéfier la gélatine; difficilement dialysable, précipitable par l'alcool en flocons grisâtres, elle se laisse entraîner par le phosphate de chaux ou l'alumine; elle est incapable de digérer l'albumine, d'intervertir le sucre; elle agit à cet égard comme la toxine diphtérique, qui, du reste, offre avec elle d'étroites analogies.

Une température de + 65°, l'action de la lumière, celle de l'air détruisent l'activité de cette toxine, dont l'extraordinaire puissance est une des particularités les plus curieuses; Vaillard et Vincent ont pu établir que cette matière, que ce précipité alcoolique, provoque la mort du cobaye à la dose de 0gr,00025, alors que, chez la souris, il suffit d'introduire 0gr,00000025. Comme cette matière insoluble dans l'alcool est certainement impure, que peut-être même elle ne contient que des traces de substance active, il s'ensuit que la quantité de toxine pure qui tue est représentée par un chiffre infinitésimal, tout à fait hors de proportion avec la dose mortelle des composés les plus violents, digitaline cristallisée, bases de l'aconit, ouabaïne.

C'est là un point qui n'est pas sans importance, d'autant que le mécanisme invoqué par Vaillard et Vincent pour expliquer la genèse du tétanos a été critiqué par Courmont et Doyon (3); ces auteurs ont substitué à la théorie du toxique direct la théorie du ferment soluble, la doctrine des intoxications secondaires provoquées par ce ferment.

Dans les fausses membranes de la diphtérie, Tangl a décelé une toxalbumine; dans les cultures du bacille de Klebs-Löffler, Proskauer et Wassermann ont rencontré deux albumoses de toxicité différente, une jaune et une blanche; Löffler a montré que la glycérine permet d'extraire une partie de ces poisons diphtéritiques.

Volkow, Gamaleïa, Brühl, en étudiant le vibrion avicide, ont reconnu que les principes vaccinants peuvent être volatiles. — Dans les bouillons du bacille

(1) KNUD FABER, *Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 31.
(2) VAILLARD et VINCENT, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, n° 1, p. 1.
(3) COURMONT et DOYON, *Bull. de la Soc. de biol.*, décembre 1892, mars, juin et octobre 1893. *rch. de physiol.*, janvier 1893. — *Comptes rendus*, mars 1893. — *Revue de méd.*, janvier 1894. . NICOLAS, *Bull. de la Soc. de biol.*, octobre 1893.

virgule cholérique, Scholl a trouvé des corps aromatiques[1]; Petri, de la tyrosine, des toxopeptones; Emmerich, Tsuboï, des nitrites. — Dans les liquides où a pullulé le bacille du côlon, destructeur de nitrates, on découvre de l'hydrogène sulfuré, du méthylmercaptan, d'après Karploï. — Les cultures du microbe de la morve contiennent la malléine, puis un corps brun, suivant Finger, Bromberg, etc. — A l'aide des principaux dissolvants, éther, alcool, chloroforme, ammoniaque, etc., Auclair, outre la tuberculine, a retiré divers produits des milieux où avait vécu le germe de la tuberculose; il n'a obtenu que des poisons.

Beaucoup de bactéries fabriquent des pigments, pigments rouge, vert, bleu, jaune, noir; d'autres, principalement des anaérobies, engendrent des gaz; plusieurs produisent des acides, des acides gras, comme des moisissures de l'acide citrique; la plupart consomment de l'oxygène, émettent des éléments azotés, en grande partie ammoniacaux, etc., etc. — Récemment, Charrin et Desgrez ont isolé une substance mucinoïde, insoluble dans un excès d'acide acétique, réduisant la liqueur de Fehling après action des acides, contenant du soufre; Weyl, Lepierre, Behring, Babès, etc., ont indiqué quelques-uns de ces caractères.

Il importe, pour expliquer les intoxications d'origine microbienne, de tenir compte de la diminution de l'oxygène par concurrence vitale, de la disparition d'une série d'éléments, dont, par le fait de cette concurrence, les tissus sont privés. Il faut aussi se préoccuper de l'apparition des principes ordinaires de l'évolution des bactéries, des substances ammoniacales, des acides gras, de l'acide carbonique, de l'acide lactique, etc., des corps aromatiques, des gaz, etc. — Parmi ces composés, il en est qui agissent sur le cœur, d'autres sur le névraxe, sur le poumon, sur les sécrétions. Or, supposez que les corps générateurs de troubles cardiaques, corps souvent solubles dans l'alcool, à l'inverse des matières qui se montrent habituellement les plus actives, soient les plus abondants, puisque ces sécrétions varient, le mal revêtira la forme cardiaque, forme que la porte d'entrée, que l'état des viscères, etc., peuvent influencer : il y a là des conséquences intéressantes[2].

Toutefois, les accidents sont surtout attribuables aux sécrétions spécifiques, aux alcaloïdes, aux albumoses, aux diastases, aux nucléines, aux nucléo-albumines, etc. Parmi ces sécrétions, on rencontre donc des corps morbifiques; on y rencontre aussi ceux qui plus ou moins directement font naître l'immunité. — Connaissant le microbe, les causes propres à lui permettre d'agir, les symptômes, les lésions qu'il crée, les éléments capables, avec les associations bactériennes, d'influencer la gravité ou la bénignité, la marche, l'évolution de ces troubles, connaissant la nature, les propriétés des toxines que ce microbe utilise pour engendrer la maladie, il importe de rechercher s'il est possible de prévenir l'infection.

(1) Voy. aussi travaux de Ransom.

(2) Les travaux de Phisalix et Bertrand ont montré les analogies qui rapprochent les principes des venins de ceux des toxines; un venin peut comporter des substances multiples ; echidnase, echidnotoxine, echidnovaccin, etc. — On ne sait au juste les rapports de ces différents éléments, comme on ne sait au juste les relations des toxines et des autotoxines. — Il y aurait lieu également d'étudier, avec Arnaud et Charrin, les produits usuels de la vie des bactéries, en particulier $O^2$, $CO^2$, Az, etc.

# CHAPITRE X

## L'IMMUNITÉ

Historique. — Immunité naturelle. — Immunité acquise. — Théorie de la soustraction. — Théorie de l'addition. — Influence de l'action directe des toxines. — Leur élimination. — Doctrine de l'accoutumance. — Doctrines diverses. — État bactéricide. — Chimiotaxie. — Principes antitoxiques. — Sérothérapie. — Les bactéries chez les vaccinés. — Hérédité de l'immunité. — L'immunité propriété cellulaire.

Immunité naturelle connue anciennement. — Immunité acquise également anciennement connue; son mécanisme étudié récemment. — L'immunité au travers des âges. — Variations de la virulence. — Maladies disparues. — Retour des épidémies. — Transmission de l'état réfractaire de génération en génération. — Mécanisme de la vaccination. — Théorie de l'addition. — Théorie de la soustraction. — Démonstration de la première théorie. — Généralisation de cette démonstration. — Impuissance des toxines agissant par elles-mêmes, par leur action de présence, à la façon d'un antiseptique placé dans un bouillon. — Théories de l'immunité. — Théorie de l'accoutumance. — Théories de Grawitz, de Charlewood Turner, de Wolf; théorie localistique. — Insuffisance de ces théories. — Doctrine de la phagocytose. — La phagolyse. — Les phagocytes. — Microphages. — Macrophages. — Phagocytisme à l'état normal, à l'état pathologique. — Raisons du déplacement des phagocytes. — Leurs origines. — La chimiotaxie. — Chimiotaxie positive. — Chimiotaxie négative. — Interventions vasculaires. — Diapédèse. — Influence des phénomènes osmotiques. — Rôle des densités. — Idées d'Hertwig. — Actions réflexes. — Phénomènes vaso-moteurs. — Oscillations de la phagocytose. — Diffusion des théories purement cellulaires. — Leur importance. — Leur insuffisance. — Théories humorales. — Découverte des principes bactéricides. — Leur existence dans les humeurs, dans les tissus. — Attributs de ces principes. — Leur influence sur les germes. — Généralisation de ces données. — Nombre considérable des infections influencées par les extraits des sujets rendus réfractaires. — Découverte des antitoxines. — Mécanisme de leur action. — Influences de divers états de l'organisme sur cette action. — Siège des antitoxines. — Cellules génératrices. — Rapports des éléments antitoxiques, bactéricides, globulicides. — Caractères des produits antitoxiques. — Leurs variations. — Transmission des attributs antitoxiques. — Virus capables de faire apparaître ces propriétés. — Usages thérapeutiques. — Sérothérapie. — Son origine. — Idées directrices. — Théories mixtes de la vaccination. — Les stimulines. — Théorie des alexocytes de Hankin. — Théories de Kanthack; de Krüse; de Buchner, etc. — Conceptions variées. — Immunité naturelle. — Immunité acquise. — Rôle des phagocytes. — Rôle des humeurs. — Doctrines cellulaires. — Doctrines humoristes. — Impossibilité de l'humorisme pur. — Opinions conciliatrices. — Modifications subies par les germes chez les vaccinés. — Modifications favorables. — Modifications défavorables. — Conception éclectique. — L'immunisation influence la qualité, la quantité des virus. — Intervention de facteurs multiples. — Hérédité de l'état réfractaire. — L'immunité propriété cellulaire.

L'immunité, surtout celle qui est innée, a été connue, observée dès l'antiquité; toutefois, l'étude du mécanisme, spécialement l'étude de la pathogénie de l'état réfractaire acquis, opposé au naturel, est de date récente.

Si on envisage cette immunité au point de vue historique, on constate qu'elle varie avec les siècles, avec les nations; en général, elle se révèle considérable ou à peine marquée, pour un mal donné, chez un peuple spécial, suivant que ce peuple subit depuis longtemps les atteintes de ce mal ou n'en souffre que depuis peu; on reconnaît que cette maladie est d'autant plus faible qu'elle est plus ancienne; les cas sont plus nombreux, plus intenses, dans les populations jusque-là vierges de cette affection [1].

[1] Voy. t. I, l'article de M. Bourcy. — Prédisposition et immunité. — Cet article nous a

La syphilis actuelle est relativement bénigne, en partie à cause du traitement, mais aussi pour d'autres motifs; elle était, en tout cas, incomparablement plus redoutable au xv^e siècle, quand elle a fait, d'après certains historiens, son apparition dans nos régions; il suffit, pour s'en convaincre, de se reporter aux descriptions qui remontent à quatre cents ans environ; elle est encore d'une gravité exceptionnelle dans les populations du Pacifique, qui n'ont subi ses atteintes que depuis une époque relativement récente, attendu que ces populations ont été contaminées par nos navigateurs.

On sait la gravité de la rougeole sévissant aux îles Féroë, celle de la variole transportée au Mexique par les Espagnols au xvi^e siècle; quand la coqueluche est apparue en France, en 1414, tous ceux qui étaient atteints succombaient.

La suette s'est montrée également pour la première fois en Occident, au xv^e siècle, qui a été le siècle des affections nouvelles, parce qu'il a été le siècle des grandes navigations; en 1486, en Angleterre, cette suette a tué la moitié de la population; ses ravages ont également été terribles en Flandre, en Allemagne, en France; elle existe encore, tout en étant devenue plus bénigne. — Il est vrai que, parfois, l'inverse s'observe; la gravité reparaît : la scarlatine de Morton s'est révélée plus sévère que celle de Sydenham.

C'est à l'immunité, à son hérédité, à la sommation d'une série de petits états réfractaires, plus encore qu'à l'atténuation des virus, que sont dues la disparition ou plutôt l'atténuation de certains processus : la peste, la syphilis, etc. — Il est clair qu'un tel problème consistant à expliquer ces accroissements de résistance devait tenter une foule de chercheurs; toutefois, ce n'est que dans les temps rapprochés que les conceptions formulées ont pu, grâce à la bactériologie, revêtir quelque clarté.

Des deux principales théories formulées pour expliquer la genèse de cette immunité, à l'époque où la bactériologie a commencé à éclairer les sciences médicales, la première, soutenue par Pasteur, voulait que l'état réfractaire résultât de l'épuisement du milieu, de la consommation par les microbes des principes nécessaires à leur évolution : une nouvelle atteinte devenait dès lors impossible, cette consommation, cette soustraction, réalisées à l'heure de la première maladie, ne permettant plus la pullulation des germes[1]. — Il est vrai que dans sa lettre au professeur Duclaux, lettre du mois de janvier 1887, le maître accepte clairement la seconde théorie, sans, cependant, apporter des faits inédits.

Dans cette seconde théorie, la vaccination était rattachée à l'introduction au sein de l'économie de principes engendrés par la vie des microphytes : c'est la conception de Chauveau, qui crut démontrer la réalité de cette doctrine, dite doctrine de l'addition. — Il fit remarquer que les agneaux nés de brebis charbonneuses offrent, vis-à-vis de cette maladie, une certaine résistance; comme il considérait le placenta comme un filtre infranchissable pour les éléments figurés, pour les agents pathogènes vivants, pour la bactéridie, il pensa que cette vaccination était la conséquence du passage des produits solubles, créés par cette bactéridie, de la mère au fœtus (Acad. des sc., 19 juillet 1880). — On sait que les découvertes ultérieures ont montré que cet

permis de négliger certains détails, en particulier pour l'historique, pour les données cliniques, pour l'immunité naturelle, etc.

(1) Acad. des sc., 9 février, 26 avril, 3 mai 1880.

organe placentaire n'est pas constamment imperméable aux infiniment petits (1). — Cette constatation de Perroncito, de Straus et Chamberland a porté atteinte à la rigueur de la démonstration.

Toussaint, en injectant du sang charbonneux chauffé à 58 degrés, fit apparaître l'immunisation; il estima qu'elle était due aux substances dissoutes dans ce sang, croyant que la chaleur avait anéanti tout corps vivant (Acad. des sc., 12 juill. 1880). — En prouvant qu'il n'en était rien, que cette température ne suffit pas, on a établi le peu de solidité de cette conclusion : aussi les adhésions à la croyance de l'immunisation effectuée à l'aide des produits solubles demeuraient-elles rares.

Woolridge fit une nouvelle tentative : en traitant le charbon par des extraits de thymus, de testicules de veau, il obtint par filtration des substances vaccinantes. — Toutefois, d'une part, il ne s'agit pas là d'éléments d'origine microbienne; d'autre part, jamais on n'a pu réaliser, en suivant ce procédé, la création de l'immunité vis-à-vis de la bactéridie. — Il est vrai que cet auteur affirme, d'un autre côté, avoir pratiqué, au même instant, avec succès, et l'inoculation positive de ce germe et l'injection de toxines charbonneuses rendant immédiatement l'animal invulnérable. Mais, personne n'a, jusqu'à ce jour, observé, avec cette bactéridie, des faits semblables; si on fait pénétrer les produits solubles au moment où l'on introduit l'agent pathogène, loin de protéger, ces produits aggravent le mal. — Il y a donc lieu de formuler des réserves, quel que soit, d'ailleurs, l'incontestable mérite de cet expérimentateur anglais.

En 1885, Salmon et Smith annoncèrent que des cultures stérilisées leur avaient permis de vacciner contre le choléra hog. Toutefois, cette vaccination a porté sur le pigeon, animal qui, d'après ces auteurs, est à la limite de la réceptivité (2), nullement sur le sujet type, sur le porc; de plus, ces auteurs n'ont élevé ces cultures qu'à 58 degrés, température analogue à celle que Toussaint avait utilisée, température qui n'est pas toujours suffisante, particulièrement lorsqu'il s'agit de germes à spores; or, pour cet agent du choléra hog, quelques bactériologues, contrairement au plus grand nombre, l'ont déclaré sporifère.

Il est juste de reconnaître que ces chercheurs ont semé sans succès leurs cultures stérilisées. On peut assurément objecter que, pour ces ensemencements, ils n'ont pas employé la totalité; on peut objecter surtout qu'un microbe atténué à limite, suivant l'expression consacrée, ne pullule plus dans un bouillon, comme l'a établi Maximovitch (3), alors qu'il se développe dans l'animal. — Il ne faut pas s'imaginer, ainsi que divers auteurs l'ont remarqué, qu'un virus qui cesse d'évoluer dans un bouillon, sur de l'agar ou de la gélatine est fatalement détruit : inoculez-le, et plus d'une fois vous verrez des phénomènes morbides se dérouler. C'est qu'autour des germes se trouvent quelquefois des sortes de coques, de membranes enveloppantes, le plus fréquemment de nature protéique, qui s'opposent à toute évolution. Dans une

(1) Il est surtout perméable, quand il est altéré, comme un filtre perforé; or, il est détérioré fréquemment chez les personnes malades, à l'exemple des reins, des divers tissus; c'est dans ces cas que son intégrité serait le plus nécessaire.

(2) Sans doute, avec de fortes doses, on surmonte cette résistance du pigeon; mais il en est ainsi de toutes les immunités, de celle du mouton d'Algérie, par exemple, à l'égard du charbon : l'absolu, en pareille matière, s'observe ou s'obtient [illegible].

(3) Académie des sciences, 1886.

économie vivante, ces coques, ces membranes se dissolvent, disparaissent sous l'influence des sucs, des ferments solubles, des leucocytes, des phagocytes; le parasite récupère son entière vitalité. Or, la chaleur est précisément un des agents qui, en amenant la précipitation des éléments albuminoïdes, fait que les bactéries sont de temps à autre revêtues de ces enveloppes. — D'autres causes occasionnent la formation de cette minuscule carapace; d'autres motifs mettent obstacle à la germination.

Toutefois, le défaut de rigueur porte sur cette résistance naturelle du pigeon. Comment savoir qu'un animal qui, 3 fois sur 4, d'après Salmon et Smith eux-mêmes, d'après Cornil et Babès, est réfractaire, doit son immunité à des pratiques artificielles? Aussi un maître de la critique a-t-il déclaré que ces constatations diminuent la valeur de ces expériences! Le lapin supporte, en général, la belladone; injectez-lui un produit quelconque : attribuerez-vous son invulnérabilité à ces injections?

Ces objections font que ces expériences ne remplissent pas les conditions exigibles; voilà pourquoi leur publication au Congrès de Washington fit peu de bruit; elle ne fut connue en Europe que plusieurs mois après; elle ne provoqua ni mouvement d'adhésion, ni essais analogues. On continuait à croire au mécanisme de la soustraction; la question n'avançait pas; ceux qui avaient combattu la doctrine de l'addition paraissaient triompher; les travaux démonstratifs de cette doctrine de l'addition continuaient à faire défaut.

Les choses en étaient là, quand, après deux ans d'études et de contrôle, je publiais une note dans laquelle j'annonçais la possibilité de vacciner soit par des injections sous-cutanées de virus faible, soit à l'aide des produits solubles administrés préalablement. Le professeur Bouchard a déposé cette note sur le bureau de l'Académie des sciences le 25 octobre 1887 : je rappelle quelques-unes de ses lignes[1].

« Il y a deux choses dans les doses inoculées par voie sous-cutanée, le bacille et les substances chimiques. Débarrassons-nous du bacille par la filtration, par la chaleur à 115° C.; assurons-nous, par la culture, que le liquide est stérile; puis, injectons ce liquide sous la peau par doses fractionnées, etc. » La conclusion était la suivante : « Ce qu'on peut dire, en s'en tenant strictement aux faits, c'est que, dans les conditions indiquées, *il est possible d'augmenter la résistance du lapin à un microbe déterminé, de rendre cette résistance plus ou moins complète et durable, soit en inoculant au préalable ce microbe par une autre voie*[2], *soit en injectant préalablement les produits solubles des cultures.* »

Personne n'a attaqué ces conclusions; aujourd'hui encore, je ne vois pas par où l'erreur aurait pu se glisser; à 115 degrés, en dehors de quelques thermophiles exceptionnels, les bactéries, surtout si elles subissent longtemps ce chauffage, sont détruites; c'est, en tout cas, ce qui se passe pour le bacille du pus bleu; il ne résiste même pas à 100; son inoculation, dans ces conditions, est inoffensive. — Non seulement ces conclusions n'ont pas été combattues, mais, de toutes parts, sont venues d'éclatantes confirmations; alors qu'en huit années, deux tentatives suivies d'échec avaient été faites pour établir, à

(1) Celui qui voudra consulter les registres du laboratoire de *Pathologie générale* verra que, dès 1885, j'avais résolu ce problème. Si je me suis si longtemps contrôlé, c'est que j'allais à l'encontre de bien des idées reçues; je ne l'ignorais pas.

(2) En dehors de la vaccination chimique, j'ai réalisé la vaccination figurée, en changeant la porte d'entrée; c'était alors un des rares exemples expérimentaux connus.

propos de deux infections, cette théorie de l'addition, en moins de deux ans, à partir de cette publication, ce que j'avais mis en évidence pour la maladie pyocyanique a été placé hors de contestation pour douze virus.

Je reconnais qu'au début mes animaux en général mourraient; ils succombaient sans qu'on puisse déceler un seul bacille dans leurs viscères, après des semaines, des mois, alors que les témoins périssaient dans les quarante-huit heures, les tissus farcis de germes; ces vaccinés n'étaient nullement victimes de l'infection; ils étaient donc réellement immunisés. Il a, du reste, suffi de diminuer les doses de toxines immunisantes, sans aucun autre changement, pour les voir survivre; en somme tout ce qu'on peut me reprocher, c'est de n'avoir pas eu dès la première minute une technique parfaite irréprochable! Mais j'ai réussi de la façon la plus absolue à m'opposer au développement des microbes visés! Or, théoriquement, toute la question est là! Je n'ai, d'ailleurs, créé aucun principe; j'ai simplement apporté des preuves décisives, dépourvues des défectuosités de celles qu'on avait fournies jusqu'alors.

On ne compte plus aujourd'hui les maladies contre lesquelles il est possible d'immuniser, soit à l'aide des produits solubles, soit en utilisant les humeurs, le sang, le sérum, les tissus, les extraits des organes des sujets réfractaires. — On a vacciné en injectant des cultures stérilisées, plus tard le liquide hématique des animaux rendus résistants; le professeur Bouchard a obtenu les mêmes résultats, en introduisant sous la peau les urines des lapins subissant les effets de l'inoculation du microbe du pus bleu(1).

On doit des démonstrations analogues, pour l'œdème malin à Roux et Chamberland(2), pour le charbon bactéridien à Hankin qui a employé des albumoses, à Woolridge, à Peterman, à Christmas qui ont également utilisé des éléments protéiques, à Pasteur, à Perdrix qui ont injecté le sang chauffé, etc.; même, dans certains cas, pour ce charbon, suivant Fodor, Schor, Zagari, Innocente, le bicarbonate de soude peut rendre des services. — Mastbaum, en ayant recours à de petites doses successives de toxines, a vacciné contre le rouget; Chantemesse, Widal, Bruschettini, Klemperer, Levy, Stern, contre la dothiénentérie; Roger, Mironoff, Marmorek, contre le streptocoque; Belfanti, Klemperer, Arkharoff, Mosny, en s'adressant aux substances expectorées ou aux cultures épuisées, contre le pneumocoque; divers chercheurs, Brieger, Wassermann, Haffkine, Macraé, Kestcher, Buchtsab, Swatchensko, Sabolotny, ont immunisé à l'égard du choléra indien, en employant des bouillons faits avec le thymus, en utilisant des antiseptiques; Behring, Kitasato, Vernicke, Wladimiroff, Vaillard, Vincent, Courmont, Doyon, Abel, Kuprianow, etc., les uns, à l'aide des produits solubles, les autres à l'aide des sérosités, des extraits viscéraux, produits ou extraits additionnés de trichlorure d'iode ou d'eau oxygénée, ont obtenu des vaccinations diphtériques, anti-tétaniques, etc. (3).

Ajoutons, à ces vaccinations, celles qu'on a réalisées vis-à-vis de la rage

(1) Cette expérience est importante, parce que, les produits des germes variant avec les milieux, on ne sait pas si une bactérie fabriquera dans une économie ce qu'elle engendre dans un bouillon; cette démonstration est nécessaire : on l'oublie trop.

(2) *Ann. Inst. Pasteur*, déc. 1887.

(3) Dans le laboratoire, on vaccine contre des virus, dont une première atteinte, chez l'homme, ne préserve pas, ou, du moins, ne paraît pas préserver. — Ces différences tiennent aux espèces, aux techniques, à ce fait que la résistance humaine est quelquefois de trop courte durée pour être appréciée, etc. — Nous ne pouvons citer ici, à ce propos, comme à d'autres, que quelques cas.

par le contenu des moelles, ou, par les sécrétions des réfractaires, vis-à-vis des infections causées par le vibrion avicide, par celui du charbon symptomatique, par celui de la septicémie des poules, de la lèpre, de la peste, du botulisme, etc.; quelques principes immunisants sont de nature volatile.

Les essais tentés par Reichel ou par différents auteurs contre les agents pyogènes, contre le bacille du côlon, etc., ont fourni des résultats assez inconstants, sauf peut-être pour ce bactérium coli. On ne saurait, du reste, prétendre à dresser une liste complète au point de vue de ces immunisations; la marche rapide des progrès la ferait démain incomplète.

Pour plusieurs de ces affections, pour la plupart même, pour celles, par exemple, que provoquent la bactéridie, les bacilles du pus bleu, de la diphtérie, du tétanos, les agents du rouget, du choléra des oiseaux, du charbon œdémateux, etc., pour plusieurs de ces affections, on possède, d'ailleurs, des vaccins figurés, qui ne sont autre chose que les germes pathogènes eux-mêmes introduits soit en petite quantité, soit par une porte d'entrée spéciale, soit à l'état atténué, atténuation obtenue à l'aide du temps, de la lumière, de la chaleur, de l'oxygène, des antiseptiques, de la dessiccation, etc.

Parfois, on a pu immuniser vis-à-vis d'un virus en s'adressant à un autre virus. — Sobernheim(1), Szekely, Szana(2), ont vu le Proteus vulgaris, le Prodigiosus, le bacille du côlon, la spirille de Finkler créer la résistance contre le choléra indien, et réciproquement; Cesaris-Demel, Orlandi(3), etc., ont constaté des faits analogues soit à propos du bacille d'Eberth, soit à propos de ce choléra indien. Dunschmann a reconnu que le sang des animaux rendus résistants au charbon symptomatique permet d'établir des protections efficaces vis-à-vis de la septicémie aiguë. L'antitoxine diphtéritique affaiblit le venin de la vipère; il en est de même, d'après Phisalix et Bertrand, du liquide hématique du hérisson. Bonhoff estime que la résistance à la virgule n'est pas spéciale(4); le contenu vasculaire de l'homme, suivant Pfeiffer, facilite l'immunisation contre la spirille de Koch. Le sérum bactéricide pour le streptocoque se montre également nuisible pour les staphylocoques; Calmette vient d'apporter de nouveaux exemples à l'appui de ces données. L'histoire de la variole et de la vaccine fournit des arguments de cet ordre; toutefois, les travaux d'Eternod, de Haccius, les observations venues de Carlsrhue, etc., ébranlent l'unicisme de Chauveau, de la Commission lyonnaise, de Dupuy, de Juhel-Renoy, de Chambon, de Saint-Yves-Ménard, etc.

Ainsi un progrès considérable se trouve de la sorte réalisé, attendu que les vaccins figurés sont rares, attendu que, très atténués, ces vaccins figurés ne font rien, tandis que, trop peu affaiblis, ils tuent : au point de vue pratique l'avantage est important. La théorie y trouve son compte; toutefois, là, comme ailleurs, le dernier mot n'est pas dit; la question n'est que déplacée; ses limites, sa solution, ne sont que reculées.

Il ne faudrait, en effet, ni s'illusionner, ni croire que nous avons pénétré le mécanisme de l'immunité, parce qu'il a été établi que cette immunité survient après l'injection des produits solubles. A coup sûr, la question a fait un pas en avant, quoique le fond du problème demeure enveloppé d'obscurité. — Il

(1) *Hyg. Rundsh.*, 1892.
(2) *Centr. f. Bakt.*, XII.
(3) *Centr. für Bakt.*, t. XII, 1892.
(4) *Hyg. Rundsch.*, sept. 1894.

[*A. CHARRIN.*]

serait facile, on le comprend, de supposer que ces substances introduites modifient le milieu, séjournent d'une façon permanente, empêchent, à la manière des antiseptiques placés dans les bouillons, le développement du bacille qui vient à pénétrer. On pourrait les comparer à l'acide sulfocyanique du liquide de Raulin, aux ammoniaques, aux phénols, ou à certaines matières encore ignorées du chimiste, quoique connues de l'expérimentateur, matières qui, d'après Garré, Freudenreich, Chantemesse, Widal, etc., rendent impropres à la pullulation de certains germes les milieux où ces germes ont vécu.

Nous ne croyons pas cependant que les choses se passent aussi simplement dans l'économie que dans un tube de culture; sans contester le rôle indéniable des changements humoraux, nous ne pensons pas que, dans l'immunité, les modifications chimiques dépendent uniquement, directement, de la présence des toxines. — Lorsqu'on étudie *in vitro* pourquoi, à un moment donné, la végétation d'un microbe s'arrête, on voit que cet arrêt n'est attribuable qu'en partie à des composés empêchants; il a également pour cause la diminution des matériaux de nutrition. Or, il est aisé de concevoir que, dans l'organisme du lapin, l'alimentation, la respiration remplaceraient bien vite les éléments nutritifs, si, par supposition, les produits solubles pouvaient les altérer, les supprimer, comme le fait un germe dans un bouillon inerte. D'un autre côté, si, dans ce vase clos, le principe ou les principes nuisibles s'accumulent au maximum, puisque rien ne s'échappe, sauf parfois des parcelles volatiles; cette rétention ne se réalise pas chez l'animal. Les importantes expériences du professeur Bouchard établissent, en effet, que, parfois tout au moins, ces principes s'éliminent; nous avons constaté, Ruffer et moi, qu'à partir du quatorzième jour qui suit l'inoculation le liquide urinaire n'en contenait plus, en tout cas d'une façon appréciable[1]; ces éliminations, dont la durée varie, sont souvent plus lentes; elles persistent pendant des mois, influencées par les oscillations de la vitesse, de la pression, etc. — Roux et Yersin ont reproduit la paralysie diphtérique en introduisant l'urine des malades.

On pourrait, à la rigueur, objecter que ces substances, si mal connues chimiquement, n'étant pas plus dosées à leur entrée qu'à leur sortie, on ignore si une partie, minime assurément, pourtant capable d'immuniser, n'a pas été retenue, fixée, transformée; la chose est pourtant peu vraisemblable. Un dosage précis, il est vrai, est impraticable à l'heure actuelle; en revanche, les recherches tentées à l'aide de la sécrétion rénale des urines constituent une sorte de mesure physiologique; elles montrent qu'on retrouve dans cette sécrétion une puissance vaccinante qui rappelle celle des produits injectés. Le professeur Bouchard, en injectant à un lapin le sérum d'un autre lapin réfractaire au bacille pyocyanique, a rendu cet animal capable de lutter contre ce bacille; ce germe inoculé ne provoque dans ces conditions qu'un mal atténué, du moins pendant 3 à 4 semaines; puis, cette résistance fléchit progressivement, sans qu'on parvienne toujours à déceler dans les urines des attributs spéciaux. — Cette substance protectrice semble disparaître par destruction plutôt que par élimination; à un moment il n'en reste plus; les tissus n'ont pas réussi à la retenir, tandis que chez les vrais vaccinés le principe de défense persiste longtemps. Il faut donc admettre, puisque ce principe, pas plus qu'un autre, ne saurait être immuable, puisque, d'autre part, il est toujours présent, sans qu'on

[1] Soc. de biologie, 1891.

l'introduise à nouveau, il faut donc admettre que, chez ces vrais vaccinés, les éléments anatomiques l'engendrent. — C'est là ce qui a été établi, le 14 mars 1891 (1); c'est là ce qui a été démontré derechef, trois ans après, au Congrès de Budapest (2).

Avec une pareille théorie, celle de l'action directe, il deviendrait nécessaire d'admettre que l'infime fraction de la matière retenue, et retenue par hypothèse, suffit, dans le corps de l'animal, pour s'opposer à la pullulation efficace de l'agent pathogène, alors que, dans un ballon, dans un milieu inerte, restreint, où, de plus, les composés capables de soutenir la vitalité du bacille ne sont pas renouvelés, des quantités plus considérables de cette matière sont impuissantes à anéantir la germination. — La chaleur ne détruit pas constamment l'ensemble des principes vaccinants des cultures, tandis qu'elle supprime l'état bactéricide, état qui, dès lors, paraît dû à des éléments différents de ceux qu'introduisent ces cultures. Du reste, suivant Roux et Vaillard, la résistance est loin d'être proportionnelle aux volumes des toxines utilisées.

Pour nous, il n'est pas démontré que ce soit les toxines qui agissent par elles-mêmes, par leur action de présence; autrement dit, il n'est pas prouvé que l'immunité soit constamment, entièrement attribuable à une substance fabriquée par le germe lui-même, substance surajoutée, demeurant d'une façon permanente dans les cellules, dans les plasmas.

Il n'est pas davantage établi que cette immunité relève totalement de la soustraction de principes indispensables à la vie du microbe. Pour soutenir une semblable hypothèse, à laquelle Baumgarten s'était, à sa façon, quoique incomplètement rattaché, il faudrait rendre manifeste que les toxines détruisent ces principes indispensables ou les entraînent en s'échappant. Si même on admet cette démonstration, d'ailleurs gratuite, il reste à prouver que le mouvement vital ne saurait les remplacer, que les cellules du corps, qui avaient fabriqué, qui avaient reçu du dehors ces principes hypothétiques, sont désormais impuissantes, après en avoir été privées, à les faire naître, à les recevoir une seconde fois.

On voit combien de lacunes on découvre dans la théorie de la substance ajoutée, plus encore dans celle de la substance soustraite. Comment expliquer, avec l'une ou l'autre de ces doctrines, l'hérédité de l'immunité, hérédité indiscutable de par l'histoire de la médecine, de par l'observation, ainsi que le montre, grâce, pour ainsi dire, à la contre-partie, le caractère meurtrier d'une épidémie qui, pour la première fois, frappe une race : telle l'histoire de la rougeole aux îles Féroë? Comment établir que l'ovule, que le spermatozoïde emportent avec eux une dose suffisante de la matière empêchante? Ou bien, comment mettre en évidence que, dans l'organisme naissant, l'alimentation ne fera pas pénétrer les éléments soustraits à l'être générateur?

Il serait injuste de refuser toute importance au côté chimique, mais peut-être s'est-on laissé influencer par ce qui se passe dans un bouillon. Certes, l'expérience opérée *in vitro* est précieuse; elle peut jeter sur une question les plus vives lumières; il convient, toutefois, de ne pas oublier que, dans le fond de la cornue, le chimiste ne rencontre pas cet élément, qui sans cesse vient compliquer les problèmes du physiologiste : la vie, autrement dit la nutrition.

(1) Voy. Bouchard, *Revue de médecine*, 1891.

(2) Chez la grenouille non réchauffée, quelques toxines, celle du tétanos, persistent longtemps intactes.

D'ailleurs, si les sécrétions microbiennes intervenaient par elles-mêmes, à la manière des antiseptiques, leur efficacité devrait se manifester surtout au moment précis où les tissus contiennent ces sécrétions au maximum; or, les faits montrent que c'est l'inverse qui a lieu. Quand on injecte des produits solubles, quand on inocule le germe virulent sans attendre deux, trois, quatre jours, l'animal non seulement ne résiste pas, mais succombe plus aisément que s'il n'avait rien reçu. On connaît les motifs de ce résultat inattendu au premier abord(1); pour le moment, il suffit de savoir que la vaccination demande plusieurs heures pour s'effectuer; la résistance au bacille n'est établie qu'à un instant où, pour une part, les principes microbiens sont déjà expulsés.

Ainsi, l'immunité existe surtout lorsque les matières bacillaires introduites n'existent plus, se sont éliminées; d'autre part, cette immunité n'est pas toujours proportionnelle aux doses employées; enfin, si on étudie les attributs des principes protecteurs, antitoxiques ou bactéricides, on constate que ces principes ne supportent pas la chaleur, qu'ils nuisent aux germes, qu'ils neutralisent les effets de leurs sécrétions, qu'ils agissent d'une façon curative plutôt que prophylactique, qu'ils ne déterminent pas dans l'organisme des modifications profondes, durables, qu'ils dyalisent mal. Les sécrétions microbiennes, au contraire, en général, prémunissent; elles ne guérissent pas; injectées, elles changent pour longtemps la nutrition; elles s'échappent au dehors. Aussi convient-il de distinguer avec Gamaleïa, les protéides toxiques, les protéides immunisantes, les protéides défensives.

Ces considérations, d'autres encore, permettent d'affirmer que si l'animal qui a reçu des matières fabriquées par les agents pathogènes se montre résistant aux virus, cet accroissement de résistance ne saurait être rapporté à ces matières intervenant directement; si ces toxines exercent une influence, c'est après avoir subi de profonds changements; cet accroissement est plutôt dû à des modifications organiques réalisées par le passage de ces produits solubles. — Il importe de pousser la question plus avant, de rechercher la nature de ces modifications, de voir par quel mécanisme s'explique l'immunisation.

Une doctrine nouvelle devait naître forcément, le jour où il fut établi que la virulence dépend, en grande partie, des sécrétions des microbes. De fait, de nombreux expérimentateurs ont écrit que la vaccination réside dans la propriété, acquise par l'organisme, d'être insensible aux poisons bactériens.

Cette conception se réclame d'analogies plus ou moins étroites. Il est permis de rappeler, par exemple, que l'habitude des doses progressives rend plus réfractaire à l'action de quelques médicaments, à celle de la morphine, par exemple; un phénomène identique a lieu pour les venins, selon les expériences de Kaufmann, Phisalix, Bertrand; on s'accoutume à la nicotine, d'après Traube; pour l'atropine, si on n'obtient pas une assuétude générale, on réalise la tolérance de l'estomac, pendant que la pupille continue à réagir. D'un autre côté, naturellement, certains rongeurs sont peu sensibles à la belladone; le cheval accepte aisément la jusquiame; l'escargot, la digitale; le porc, le manioc; la chèvre, le tabac; le nègre supporte(2), assez bien le mercure, les poisons de la malaria, de la fièvre jaune. On peut encore faire valoir cette donnée importante, qui consiste en ce que la résistance de différentes espèces à l'infection par un agent déterminé est parfois parallèle à leur résistance à

(1) Voy. chap. VII.
(2) BONNET, *Thèse de Paris*, 1895. — Alcoolisme. — Variétés individuelles.

l'intoxication par les produits solubles de cet agent. Ainsi les cobayes, qui sont les plus sensibles au vibrion de Metchnikoff, sont aussi les plus aisés à empoisonner par les matières que fabrique ce vibrion; pour les pigeons, on note un fait semblable; les lapins, par contre, supportent assez bien ce virus vivant ou mort : Gamaleïa l'a établi (1). Et, pourtant, il a été démontré, toujours à propos de ce vibrion de Metchnikoff, que la vaccination ne marche pas constamment de pair avec la tolérance des toxiques; les animaux qui s'habituent aux toxines ne deviennent pas toujours réfractaires; inversement, ceux qui se vaccinent rapidement ne s'accoutument pas volontiers à ce poison; pour le tétanos, la diphtérie, etc., il y a, chez les immunisés, insensibilité aux éléments bacillaires.

Nous avons repris la question; nous l'avons soumise au contrôle d'une série d'expériences, en utilisant des lapins rendus résistants au microbe du pus bleu (2).

On prend 6 animaux, 3 doués d'immunité, 3 servant de témoins; puis, on injecte, dans les veines des uns et des autres, de la même manière, des produits solubles stérilisés du bacille pyocyanique. On constate, en poussant l'injection assez loin, que ces animaux meurent, lorsqu'ils ont reçu sensiblement une dose égale, 10 à 15 centimètres cubes, par kilogramme. — De pareils résultats sont obtenus, si on arrête ces injections au moment où apparaissent des phénomènes morbides graves; les lapins succombent, non pas de suite, mais fréquemment, dans les deux ou trois jours suivants; on voit périr soit ceux qui avaient été au préalable vaccinés, soit ceux qui ne l'avaient pas été; des faits analogues s'observent, en expérimentant sur des cobayes, ou bien lorsqu'on se sert de sujets à résistance accrue vis-à-vis du spirillum de Metchnikoff. Il est juste de reconnaître, d'ailleurs, qu'on trouve des exemples, susceptibles d'une interprétation comparable, dans les recherches de Chauveau : ce maître a vu que les moutons algériens, à immunité naturelle renforcée, étaient aussi sensibles à la toxicité du sang charbonneux que les moutons qui n'avaient, pour se défendre, que cette immunité naturelle pure et simple.

Plus tard, au lieu d'employer des doses massives, nous avons procédé par quantités plus petites, 5 à 12 centimètres cubes pour 1000, administrées successivement. — Le 15 mai, 2 lapins du poids de 2 kilogrammes, l'un réfractaire, l'autre normal, reçoivent chacun, à 9 heures, 5 centimètres cubes de culture stérilisée du microbe du pus bleu. A 10 heures, à 11 heures, à midi, à 2 heures, à 3 heures, à 4 heures, on leur injecte 2, puis une heure après, 3 centimètres cubes : le sujet vacciné meurt vers 7 heures; l'autre est vivant le 24 mai, mais il est très malade. — La fragmentation permet d'introduire des proportions énormes, 20, 30, etc., centimètres cubes par kilogramme.

Le 16 mai, chez deux lapins, l'un immunisé pesant 1800 grammes, le second, non immunisé, atteignant 1860, on fait pénétrer dans le sang, à 9 heures 1/2, à 10 heures 1/2, à 11 heures 1/2, à 2 heures 1/2, à 3 heures 1/2, 2 centimètres cubes de produits solubles. — Le premier succombe peu de temps après la dernière injection, non sans avoir présenté des phénomènes cliniques ou des lésions caractéristiques de l'intoxication pyocyanique : fièvre au début, hypothermie finale, diarrhée, albuminurie, affaiblissement musculaire; à l'autopsie, des hémorragies au niveau du cæcum, de l'intestin grêle, particulièrement au voisinage des plaques de Peyer; or, on sait que ces lésions peuvent être créées

(1) *Ann. Inst. Pasteur*, 1889-1890.
(2) GAMALEÏA et CHARRIN, *Soc. de biol.*, 24 mai 1890.

par le bacille ou ses toxines. Le deuxième de ces lapins est mort de la même manière.

Ces expériences multipliées démontrent que la sensibilité des réfractaires à l'intoxication est à peu près celle des êtres normaux. Avec un volume unique, mortel, on s'éloigne davantage de ce qui se passe dans la nature; on saisit à peine les différences. En usant de quantités faibles, successives, on analyse mieux les phénomènes; on reconnaît que ces accidents sont comparables, tant au point de vue symptomatique qu'au point de vue anatomique, et chez les réfractaires et chez ceux qui ne le sont pas.

Il se peut que la critique trouve ces doses trop fortes, trop rapprochées: toutefois, si on les abaisse encore, il devient malaisé d'apprécier le degré de toxicité, par la raison évidente qu'on n'introduit pas assez de substance. D'autre part, si on espace de plus en plus les injections, on vaccine peut-être partiellement, chemin faisant, les témoins; dès lors, l'expérience s'achève sur des animaux immunisés, tandis qu'au commencement un ou plusieurs de ces animaux ne l'étaient pas. Une des difficultés réside donc dans la durée: elle peut certainement influencer les résultats. Cependant, afin de pouvoir expérimenter à l'aide de proportions plus minimes, nous avons eu recours à une technique nouvelle.

Lorsqu'on dépose, sous la peau de deux lapins, dont un seul est réfractaire, le microbe du pus bleu vivant, on reconnaît que, chez celui qui a conquis la résistance, la diapédèse s'opère avec une intensité extrême, si on compare ce phénomène à ce qui se passe à ce point de vue chez le sujet normal; au niveau des endothéliums, on décèle des lésions signalées par Engelmann : cette diapédèse jointe à l'œdème constitue, en partie, la lésion locale, indice de la résistance. — Le professeur Bouchard inocule un bacille pyocyanique, très virulent pour le lapin, sous la peau d'un animal de cette espèce; ce lapin meurt d'infection générale, sans tuméfaction notable au point contaminé; cette tuméfaction apparaît, si on accroît l'immunisation, ou si on s'adresse au cobaye en général plus résistant, surtout quand on utilise un agent spécialement éduqué. D'autre part, chez ce cobaye, on peut supprimer cette lésion, provoquer une septicémie, en affaiblissant le terrain ou en mettant en jeu un bacille d'activité exaltée chez des sujets de cette espèce. — Dans le but d'expliquer ces différences, des auteurs ont imaginé que les leucocytes du vacciné sont accoutumés aux sécrétions qui, par suite, deviennent impuissantes à les tenir à distance. D'autres ont supposé que ces cellules blanches, plus familiarisées avec ces toxines, étaient davantage attirées par elle : les faits que nous avons pu voir ne sont en harmonie complète ni avec l'une, ni avec l'autre de ces explications théoriques.

Des cellules de Ziegler stérilisées sont placées dans le tissu cellulaire de divers lapins, les uns immunisés, les autres non-immunisés, après avoir, au préalable, introduit, entre les lamelles de ces cellules et tout autour, 1 centimètre cube au plus de produits solubles. On examine alors, à divers intervalles, 2 heures, 4 heures, ces minuscules appareils ainsi disposés. Or, dans tous, il est permis de reconnaître la présence de globules migrateurs, sans qu'il soit possible d'établir de grandes différences entre le nombre de ces globules dans les premiers ou les seconds. — Devant ce résultat, nous avons augmenté les toxines placées dans ces cellules de Ziegler, en injectant de 2 à 5 centimètres cubes, ou davantage : dès lors, nous avons vu que si la diapédèse ne s'opère plus, elle fait défaut à peu près autant chez le sujet réfractaire que chez le

normal. On ne voit donc pas que les sécrétions du microbe du pus bleu exercent sur les leucocytes des attractions ou des répulsions variables suivant la résistance de l'animal (1).

Étudiée de cette manière, l'accoutumance a paru être sensiblement égale chez les êtres mis en observation; il en a été ainsi dans une troisième série d'expériences. — On introduit, dans la circulation, des cultures stérilisées non plus par la chaleur, mais par la bougie; on répète ces injections d'heure en heure environ; on constate que le lapin non vacciné au début paraît le plus malade; toutefois, le lendemain, les jours suivants, il s'est rétabli, tandis que le vacciné succombait. — Poussant plus loin nos investigations, nous avons injecté séparément, toujours à des sujets, les uns normaux, les autres réfractaires, d'un côté, l'extrait des substances insolubles dans l'alcool, d'un autre, l'extrait des principes solubles : nous n'avons pas observé de différence nette.

Ces faits établissent que l'accoutumance à la lutte contre les bacilles, disposition attribuée à ce que les cellules se sont d'abord exercées vis-à-vis des germes atténués, n'existe pas d'une façon constante; il en est ainsi, pour cette accoutumance, quand on la rapporte aux produits solubles, dans les conditions indiquées. Dans le domaine étroit de ces constatations, étant donnés les situations clairement précises, les bacilles employés, les animaux utilisés, il est impossible d'accepter un parallèle absolu entre la vaccination contre l'infection engendrée par un microbe et la résistance à l'intoxication causée par les sécrétions de ce microbe, sécrétions prises en bloc. — Il convient, du reste, de se garder de toute généralisation; en dehors des processus antitoxiques, des notions dérivant d'expériences relatives au choléra, à l'empoisonnement par l'abrine ou la ricine, commandent ces réserves; il en est de même de celles de Foa, de Bonaduce, de Birmer sur l'accoutumance aux sécrétions du proteus vulgaris ou du bacille d'Eberth, de celles de Selander, ou de Guinard, d'Artaud, sur l'assuétude aux toxines du choléra hog, du pneumococcus liquefaciens bovis, etc.; il en est de même également de quelques travaux de Gamaleïa : sous une forme ou sous une autre, à tel ou tel degré, cette accoutumance sait intervenir.

Il existe beaucoup d'autres théories formulées en vue d'expliquer la pathogénie de l'immunité; quelques-uns se rapprochent plus ou moins de celle que nous venons d'esquisser.

A certains égards, par exemple, Grawitz revient à cette donnée de l'accoutumance. Pour lui, les bactéries, en s'emparant des aliments, appauvrissent le milieu; si les cellules sont habituées à ces modifications, il n'en résulte aucun dommage; dans le cas contraire, la maladie éclate.

Pour d'autres auteurs cette accoutumance intervient, mais d'une façon toute différente. — Le succès de la défense dépend de l'intensité de la réaction de l'économie; or, cette réaction n'acquiert une telle énergie que dans le cas où les tissus savent, par habitude, reconnaître l'approche, l'arrivée des principes microbiens. C'est ainsi que Charlewood Turner soutient que l'immunité est due à une sensibilité exquise des tissus mis en présence des toxines nocives; de cette sensibilité, qui s'exalte par la vaccination, de cette sensibilité, qui est un acte vital, échappant à une démonstration expérimentale, naît l'activité phagocytaire (2).

(1) Charrin et Gamaleïa, *Soc. de biologie*, 1890.
(2) *British med. Journal*, 5 nov. 1892.

D'autres auteurs invoquent encore à leur manière la mise en jeu de ces processus d'accoutumance. — A chaque bactérie correspond un tissu spécial, un tissu qui seul, en raison de sa structure, de ses plasmas, permet à cette bactérie d'évoluer, de se développer; c'est, en quelque sorte, un milieu auquel cette bactérie est accoutumée; elle ignore pour ainsi dire les autres. Or, au cours d'une première atteinte, ce tissu est détruit ou plutôt ses sucs sont épuisés; il en résulte qu'une seconde atteinte est rendue impossible; si, de nouveau, l'ennemi se présente, il ne rencontre plus les plasmas qui lui plaisent, auxquels il est habitué.

Cette théorie localistique de Wolf n'est nullement établie. Tout d'abord, elle rentre, au moins en grande partie, dans la doctrine de la soustraction, doctrine qui a trouvé sa réfutation plutôt que sa démonstration. En second lieu, si un parasite a évolué dans la peau, il évoluera derechef dans cette peau, si l'état réfractaire n'a pas fait suite à son fonctionnement; si cet état réfractaire s'est manifesté, il suffira de greffer, sur un sujet normal de même espèce, des îlots du revêtement cutané de ce vacciné, pour voir l'inoculation pratiquée au niveau de ces îlots réussir pleinement.

A Charlewood Turner on peut répondre, en outre, que le contact répété des toxines, loin d'exalter la sensibilité, en général l'abaisse. — A Grawitz, il est permis de faire remarquer que l'appauvrissement des humeurs en aliments ne joue qu'un bien minime rôle dans la genèse des maladies infectieuses.

Ainsi conduit à constater que ces théories ne sauraient expliquer le mécanisme de la résistance, on a continué à chercher; dès lors, on s'est efforcé d'opposer à de pures spéculations des données basées sur l'observation des faits : dans cet ordre d'idées est née la doctrine phagocytaire.

Hofmeister, depuis longtemps, avait vu que les leucocytes absorbent des peptones, fait qui pourtant, à l'origine, a été contesté; on savait également que ces leucocytes s'emparent des grains de cinabre, de vermillon, de certains pigments, de certains sels de plomb, des particules de tatouage, des granulations charbonneuses, des résidus des épanchements sanguins, des fragments de globules rouges, des cristaux d'hématoïdine, etc.; on savait encore, surtout par l'histoire du gonocoque de Neisser, que ces globules sont capables d'emprisonner des microbes. D'autre part, Kovalewsky avait fait des observations favorables à cette manière de voir.

D'ailleurs, dans l'histoire de la fécondation, chez certains végétaux, chez des fougères, ces processus d'inclusion jouent un rôle plus ou moins considérable; Pfeiffer a insisté sur ce point. D'un autre côté, une infinité de phénomènes exigent l'intervention de ces vecteurs; les transports s'effectuent tantôt librement, tantôt à l'aide de ces éléments plus ou moins mobiles, éléments capables, à la faveur de leur contractilité, d'enserrer, en poussant des prolongements amiboïdes, une foule de corps de volume varié.

Glüge, plus spécialement, avait vu que les corpuscules qui portent son nom se rencontrent autour des foyers de ramollissement ou d'hémorragie des centres nerveux; il avait vu aussi que, dans ces régions, des globules blancs emportent, désagrègent la myéline en désintégration granuleuse. — En 1883, Metchnikoff a mis hors de doute l'existence d'une digestion intra-cellulaire; il a montré que des Monades peuvent faire disparaître des filaments plus ou moins longs, que les cellules du mésoderme jouissent de propriétés analogues vis-à-vis des bactéries, que, chez des êtres plus élevés, cette fonction se retrouve.

Cet auteur a appliqué ces données à la pathologie à propos de crustacés d'eau douce, les daphnies. — La pénétration des végétaux parasitaires, en particulier du spiro-bacillus Cienkowski, dans l'intestin de ces crustacés est suivie de la formation de spores qui passent en dehors de cet intestin, dans le mésoderme, même dans l'ectoderme. A ce moment se produit un afflux considérable de leucocytes; si cet afflux est suffisant, s'il est supérieur à celui des germes, la victoire appartient à l'économie vivante; dans le cas contraire, le mal évolue; la mort survient.

Metchnikoff a généralisé ces données, les appliquant à une foule de maladies; aussi, bien que la phagocytose fût chose connue avant lui, dans quelques détails dus à Cohnheim, Pfeffer, Kovalewsky, etc., en tant que doctrine, en tant que moyen de défense de l'organisme, elle lui appartient entièrement; il n'est que juste de le proclamer. D'après la conception première, aujourd'hui largement modifiée par la phagolyse(1), les parasites sont saisis, englobés, inclus, détruits dans l'élément anatomique préhenseur; ces destructions ne s'opèrent que rarement, incomplètement, au dehors de cet élément, dans les humeurs.

Ces fonctions sont dévolues aux cellules endothéliales, aux clasmatocytes, aux organites fixes du tissu conjonctif, pour quelques auteurs, ou, pour d'autres chercheurs qui oublient souvent de faire la preuve, à ceux de ces éléments anatomiques qui sont mobiles. — La grande majorité de ces phagocytes est formée par des leucocytes. Ces corps sont sphériques, fréquemment doués de mouvements amiboïdes; leur noyau est parfois unique; ils peuvent en avoir plusieurs; en général, ce noyau se compose de lobes réunis par des filaments, souvent extrêmement minces; ces lobes sont de temps à autre si nombreux que cet amas présente dans son ensemble l'aspect d'une mûre; une forme assez commune est la forme en trèfle; on peut voir des sortes de rayons réunissant ces divers segments; les couleurs basiques d'aniline les colorent avec une grande intensité, analogie qui les rapproche de ceux des lymphocytes; ils contiennent beaucoup de substance chromatique, peu de suc nucléique; le protoplasma ne se teinte pas, ou du moins très faiblement, sous l'action de ces couleurs basiques, différant ainsi de celui des éléments mononucléés. — Les leucocytes polynucléaires correspondent à 70, 75 pour 100 du nombre total. Parmi les corps lymphoïdes, une faible proportion rappelle tantôt les uni, tantôt les multinucléaires, s'en différenciant pourtant par des colorations spéciales des granulations qui remplissent leur intérieur. La majorité est formée par les organites éosinophiles, la minorité par des cellules d'Ehrlich.

Ces cellules d'Ehrlich ont leur protoplasma riche en grains qui ne retiennent que des bases; ces grains sphériques de dimensions variables ont souvent été confondus avec des cocci; on les distingue par l'espace incolore qui se trouve au centre, espace représentant le nucléole, incapable de fixer un réactif. Dans le sang, ces corpuscules sont extrêmement rares; plus d'une fois on n'en rencontre pas; on les trouve surtout dans les tissus conjonctifs pathologiques; quelquefois, chez le rat, par exemple, ils sont fréquents dans la lymphe.

Les leucocytes éosinophiles ont un noyau ovale, assez analogue à celui des polynucléaires; ce noyau se distingue nettement en faisant agir les produits d'aniline. Avec une base colorante quelconque, aucune parcelle n'est nuancée, même faiblement; une acide, au contraire, se fixe fortement sur des molécules

(1) La phagolyse correspond à la mise en liberté du contenu des phagocytes dissous.



[A. CHARRIN.]

qui occupent presque toute la cellule, laissant autour d'elles très peu de place.

On trouve toujours ces leucocytes éosinophiles dans le sang des Vertébrés; ils ont quelquefois une forme allongée, quelquefois une apparence plus ovoïde, en particulier chez certains Reptiles, chez certains Oiseaux; ils représentent une minime partie des cellules blanches de la circulation; ils sont surtout répandus dans la moelle des os.

Quelques espèces animales, parmi elles le lapin, le cobaye, possèdent d'autres éléments à granulations fixant l'éosine, éléments qui ont été confondus avec les leucocytes qui retiennent cette matière; leurs particules, plus petites, beaucoup moins nombreuses, remplissent rarement la cellule entière. Ces particules fixent aussi les couleurs basiques, ce que ne font jamais celles des vrais organites éosinophiles; aussi les a-t-on dénommées pseudo-éosinophiles ou amphophiles. Pour les distinguer, il faut avoir soin de ne pas laisser la préparation longtemps dans le bain; ce séjour exposerait à ne plus mettre en évidence que ces véritables éosinophiles.

Chez l'homme dépourvu de ces organites amphophiles, il existe une variété, sans doute correspondante, à grains ne se colorant que par un mélange et acide et basique : ce sont les neutrophiles. Chez plusieurs espèces de Mammifères, chez le chien, entre autres, on ne rencontre aucune espèce de cellules granuleuses, absence qui tient peut-être à ce qu'on n'a pas encore trouvé la méthode propre à les déceler.

Quels sont, parmi ces éléments, ceux qui présentent des propriétés phagocytaires? Ni les lymphocytes, ni les globules éosinophiles, ni les cellules d'Ehrlich ne contiennent ordinairement, malgré leur mobilité amiboïde, de grains étrangers, donnée qui prouve, soit dit en passant, que cette mobilité des corps amiboïdes, n'est pas l'unique cause de l'englobement. Seuls, les mononucléaires, les polynucléaires, les amphophiles, les neutrophiles saisissent des produits divers; suivant les cas, c'est l'une ou l'autre catégorie qui a le principal rôle (1). Pour Metchnikoff, Löwit, etc., les attributs bactéricides appartiennent avant tout à ces corps polynucléaires; leur phagolyse importe au premier chef.

En étudiant le tubercule, on voit, à côté des globules blancs, capables comme eux d'emprisonner des débris, des organites immobiles : ce sont les endothéliums des vaisseaux, des séreuses; leur protoplasma se colore par les bases, ainsi que leur noyau, assez riche en suc. Quand ces organites, détachés des parois vasculaires, sont emportés dans le courant sanguin, ils sont souvent assez difficiles à distinguer des leucocytes.

Il y a des cellules du tissu conjonctif qui, bien que le fait ne soit pas encore complètement établi, doivent être capables d'enserrer les corps étrangers. Les analogies entre ces différentes catégories d'éléments à noyau unique, volumineux, sont tellement nettes qu'on les a réunies sous la dénomination générale de macrophages, réservant celle de microphages aux globules blancs polynucléés : ces phagocytes présentent le caractère commun de dériver du mésoderme.

On trouve, dans les appareils musculaire ou nerveux, d'autres phagocytes fixes plus spécialisées. Dans le muscle, ce n'est pas le myoplasma, mais seulement la substance interstitielle, ou sarcoplasma, qui remplit cette fonction, ainsi qu'on peut le constater dans certains cas pathologiques, où ce sarco-

(1) Mesnil (th. de doct. ès sc.) a vu les corps éosinophiles faire défaut chez quelques Poissons, chez la perche, par exemple; néanmoins, la phagocytose existe, surtout au niveau des cellules du foie.

plasma, formant une grande quantité de bourgeons, englobe, détruit, digère ce myoplasma.

Les cellules des ganglions du névraxe manifesteraient aussi des propriétés de cet ordre; dans la lèpre [1], on a constaté des bacilles dans leur intérieur; c'est là un exemple de phagocytes d'origine ectodermique, fait assez rare chez l'homme où ces éléments sont ordinairement de provenance mésodermique. — Il est à croire que les organites de la névroglie ont aussi des attributs analogues; mais nous manquons sur ce sujet de notions exactes.

De ces données, il ressort que les différentes régions renferment des éléments phagocytaires qui font disparaître, en les digérant, des cellules intactes, affaiblies ou mortes, bactéries ou organites de l'économie, qui agissent sur les toxines.

Il existe, en effet, des éléments anatomiques capables de cette dernière fonction, éléments à noyau unique, existant spécialement dans la moelle des os, dans la rate, dans les amygdales, dans les alvéoles pulmonaires, dans les follicules lymphatiques; ce sont ceux qu'on désigne sous le nom de macrophages, ils sont capables d'englober et les microbes et les microphages, phagocytes petits, agiles, se déplaçant promptement, etc.

Les phagocytes, on le voit, se trouvent répandus un peu partout, dans le sang, dans les viscères, surtout dans le foie, dans le tissu splénique ou osseux, dans le tube digestif, dans les ganglions. — Au niveau du pharynx, au niveau du tissu réticulé, des plaques de Peyer, etc., d'après Ruffer, ces processus de phagocytisme seraient, pour ainsi dire, en permanence; l'état pathologique ne serait que l'exagération de l'état normal; en fixant ces cellules à l'aide du chloroforme, cet auteur a pu, en quelque sorte, observer ces phénomènes en pleine activité; on conçoit que le moindre affaiblissement permette, à ce niveau, l'entrée du mal [2].

Ce que l'on sait moins ou plutôt ce qu'on admet trop aisément, ce sont les origines d'un bon nombre de ces éléments, c'est leur sortie au travers des parois des capillaires, ce sont leurs migrations; on vit sur des notions qu'on généralise rapidement, dont bien des détails demanderaient à être repris; on méconnaît par trop les proliférations *in situ*.

On saisit commodément les phases successives par lesquelles passent ces parasites. S'ils sont englobés, fait assez rare, à un instant où ils sont déjà dégénérés, ils se distinguent par leurs changements de forme, par leurs fragmentations, par les inégalités de leurs dimensions. La substance d'un bacille sain se colore uniformément; chez ces parasites prisonniers, le dépôt des matières d'aniline fréquemment s'effectue irrégulièrement; plus leur altération est avancée, moins ils se teintent suivant les règles; ainsi le bleu de méthylène donne quelquefois, à une bactérie anomale, une nuance rougeâtre. Quand on réalise l'épreuve de la double coloration, l'hématoxyline ne se fixe plus sur certaines parties; le carmin adhère à celles qui sont lésées. A un degré extrême, on note des vacuoles, des modifications dans la réfringence; puis, la dissolution est entière; un trou, une cavité se voient là où était le germe.

Cette lutte entre les phagocytes et leurs proies a des résultats divers. Par exception, ces phagocytes, à leur tour, s'altèrent; le protoplasma se désagrège,

[1] Babès (*Soc. de biol.*, 29 juillet 1895) a fait connaître la distribution intra-organique de ces bacilles.

[2] On cite, parmi les maladies qui choisissent cette entrée, à côté de la scarlatine, de diverses pyrexies, le rhumatisme, surtout l'aigu ou le subaigu; on décèle différents germes, en particulier les pyogènes, nos commensaux, spécialement l'albus (Bouchard, *Congr. Assoc. fr.*, 1891; Charrin, *Congr. Assoc. fr.*, 1895).

se dissout; les noyaux ne retiennent plus les réactifs; des solutions de continuité apparaissent; toutefois, ils ont ordinairement plus de résistance que les microbes; néanmoins, de temps à autre, ils deviennent leurs victimes. — C'est, en somme, on le voit, principalement grâce à leurs sécrétions respectives que ces organites luttent entre eux.

Dans une expérience, Metchnikoff a réussi, à l'aide du froid, à arrêter l'action destructrice de la cellule sur la bactéridie; d'autre part, en donnant à cette bactéridie des aliments, il a pu lui permettre de se développer. Ce résultat répond victorieusement aux adversaires qui soutiennent que les phagocytes ne saisissent que des cadavres : ces éléments saisissent des germes vivants. Cependant, pour que le phagocytisme reste une cause de premier plan, celle qui suffit dans bien des circonstances à tout expliquer à elle seule, il faut pousser plus loin la démonstration; il faut, comme on l'a fait, établir que les ferments pathogènes sont englobés, alors qu'ils sont en parfait état de santé, à un moment où aucun facteur n'est intervenu pour les détériorer. On a pu prendre des microphages contenant des bacilles, les inoculer au cobaye, tuer cet animal et montrer ainsi que les parasites inclus sont très virulents : n'est-ce pas là fournir un argument irréfutable? On sait, en effet, que la simple introduction de ces agents, s'ils sont un peu affaiblis, dans le corps du cochon d'Inde est sans résultat; cette donnée prouve qu'à l'instant précis qui a précédé leur pénétration ces parasites n'étaient pas plus ou moins atténués. — Des constatations indiscutables démontrent que, dans des cas connus, les bacilles ou du moins un certain nombre d'entre eux sont déjà en souffrance, quand arrivent les cellules blanches; on se base sur l'irrégularité, sur l'aspect des colorations; mais il faut proclamer que ces cas-là sont relativements exceptionnels; les phagocytes englobent des infiniments petits intacts; il ne leur est pas défendu de profiter de toutes les circonstances favorables. Lorsqu'on aperçoit une lésion, déjà un agent générateur de cette lésion a commencé l'action : Buchner prétend qu'on ne saurait résoudre, avec le microscope, toute la question de l'immunité.

Cette lutte des cellules contre des parasites envahisseurs s'observe avec plus de facilité, avec plus de netteté, dans les lésions locales que dans les infections sans déterminations prédominantes sur tel ou tel point. Plus d'une fois, nous avons mis en relief ces lésions locales, que le professeur Bouchard, que Buchner, considèrent comme l'indice fréquent de la résistance de l'organisme, comme la preuve de sa puissance réactionnelle; dans ces combats, les organites s'aguerrissent; mais on comprend moins facilement que leur éducation se fasse, si on les met en présence de produits solubles.

Les conditions qui facilitent la phagocytose sont de celles qui favorisent l'afflux cellulaire. — La chimiotaxie de Pfeffer, mise en jeu par Massart et Bordet, par Gabritchewski, etc., suppose que les sécrétions des germes repoussent les cellules des animaux indemnes, tandis qu'elles sont sans puissance sur celles des réfractaires, par la raison que la vaccination a permis à l'accoutumance, à l'assuétude, d'intervenir; cette accoutumance, cette assuétude ont changé en positives les prédispositions négatives des organites; ces prédispositions positives sont l'œuvre de la nature elle-même, s'il s'agit de l'immunité innée, de celle, par exemple, du porc contre la morve, de celle de quelques Oiseaux vis-à-vis du charbon; une maladie antérieure peut en faire autant.

Tout ne s'explique pas par cette doctrine de l'accoutumance. D'autre part,

si les globules blancs, comme on le prétend plus d'une fois sans preuve décisive, sortent en foule des vaisseaux, c'est que les centres vaso-moteurs impressionnés par voie réflexe ou directement répondent soit en paralysant les constricteurs, soit en excitant les dilatateurs; ces réactions mettent en jeu des conditions propices au passage de ces globules, à ne tenir compte que des éléments de la physiologie. Toutefois, nous avons vu que cette sorte de paralysie vaso-motrice ne se réalise pas, dans des circonstances que nous avons plus spécialement étudiées, lorsque les agents pathogènes, se développant à leur guise, fabriquent des substances propres à annuler cette influence des centres. Or, chez les sujets normaux, les infiniment petits évoluent en pleine liberté; ils produisent tout ce qu'ils savent engendrer, en particulier ces composés qui actionnent ces centres, s'opposant à ce qu'ils répondent aux sollicitations transmises de la périphérie.

Aussi l'immunisation change-t-elle notablement la marche de ces processus. Dans le rouget du porc, suivant Emmerich et di Mattei, dans le sang de rate, dans le charbon symptomatique d'après Ruffer, dans la maladie pyocyanique d'après Bouchard, l'afflux des éléments, l'inclusion des germes dans ces microphages s'observent nettement, quand l'animal est doué d'un certain degré d'immunité. — Prenez deux lapins, l'un normal, l'autre vacciné contre le bacille du pus bleu, pour choisir un exemple que nous avons pu observer à loisir, sans d'ailleurs vouloir généraliser; introduisez, dans le tissu cellulaire de l'un et de l'autre, la même dose de la même culture. Au bout de deux, de quatre, de six heures, montez des préparations avec l'œdème des régions inoculées; colorez ces préparations au violet, au bleu de méthylène; vous verrez immédiatement se réaliser une énorme différence entre la quantité de globules blancs chez le premier et chez le second. — Quelles que soient les idées théoriques qu'on possède, il faut admettre ce fait matériel, positif, tangible, si simple, si facile à voir : on compte 1000 de ces globules chez le vacciné, alors que, chez l'autre, on en décèle 100, 10. Une immunisation poussée au maximum agit d'une façon un peu spéciale, d'après Salimbeni; parfois une lésion locale infime peut annuler le virus.

Le phénomène est plus vite constaté qu'expliqué. — Déjà nous avons remarqué que les bactéries, en pullulant, irritent les terminaisons nerveuses, irritation capable de provoquer un réflexe à la manière de tout corps étranger; ce réflexe, qui conduit les centres à répondre par la vaso-dilatation [1], tend à se réaliser dans les deux cas; mais, chez le réfractaire, il est moins énergique, parce que les germes se multiplient moins promptement, parce que les agents provocateurs sont moins nombreux; d'autre part, chez les êtres normaux, ces germes, nullement gênés dans leur évolution, engendrent tous leurs produits. Or, parmi ces produits, il en est qui s'opposent à la mise en jeu des centres, produits qui font défaut, lorsque ces parasites, comme chez les vaccinés, rencontrent des conditions défavorables ne leur permettant pas de fonctionner complètement.

D'autres auteurs ont prétendu que les microbes affluent dans un cas sont absents dans l'autre, parce que, dans l'économie, existent des principes doués, les uns de qualités attractives, les autres de qualités répulsives. — Ce sont là

[1] Engelman prétend saisir les modifications des endothéliums qui surviennent à la suite de la diapédèse, favorisée par cette vaso-dilatation. — On sait, du reste, le rôle (Gamaleïa, etc.) qu'on a voulu faire jouer à cet endothélium.

les attributs chimiotaxiques positifs ou négatifs; c'est là la doctrine de la chimiotaxie.

Pfeffer a remarqué que les anthérozoïdes des Mousses, des Champignons subissent une attraction exercée par l'acide malique, par le sucre, etc.; il a vu le même phénomène pour des bactéries : ces mouvements sont dus à la nature chimique des corps, non aux variations dans la diffusion des liquides.

D'après Buchner, Lange, Rœmer (1), d'après Gabritchewsky (2), etc., on peut classer, au nombre des composés attirants, les sécrétions de l'aureus, du subtilis, de la bactéridie, du pneumocoque, du bacille d'Éberth, du germe de Friedlander, du microbe du pus bleu, en second lieu, le glycocolle, la leucine, la papayotine, la caséine du gluten, la légumine, la farine de froment, la gélatine, l'ichtyocolle, les albuminates alcalins faits avec les tissus du rein, du foie, du poumon, des muscles, avec des jaunes d'œuf; l'infusion de feuilles mortes, à en croire Stahl, rentre dans ce groupe; Marpman, Kluge ont mis en évidence les qualités chimiotaxiques positives du suc de pomme de terre pour extraire le bacille typhique de l'eau (3).

Parmi les substances capables d'agir en sens inverse prennent place les toxines virulentes; plus cette virulence est énergique, plus la répulsion est forte; on trouve aussi, dans ce groupe, le butyrate, le valérianate, l'urate d'ammoniaque, la triméthylamine, l'urée, le scatol, la tyrosine, l'alcool, la quinine, la glycérine, le jéquirity, l'acide lactique, l'antipyrine, la phloridzine, l'amidon, le phosphate de soude, des composés protéiques comportant de la fibrine, des peptones, du blanc d'œuf, etc. Chatenay, avec lui Bisson, Borinow, Cappello, etc., ont classé les influences des toxines végétales ou animales vis-à-vis des leucocytes, en particulier, celle des corps issus de l'évolution du vibrion septique (4).

On conçoit que ces attributs puissent agir sur des cellules libres, sur des cellules qui sont hors des capillaires; toutefois, il est difficile d'admettre leur action au travers de la paroi, d'autant plus que ce qui sort en premier lieu, c'est le sérum, élément non vivant, incapable de percevoir, d'avoir des sensations, à moins d'accorder des propriétés vitales à ce qui est inorganisé, à ce qui ne vit pas; cette sortie est toute mécanique. C'est aussi ce sérum qui communique, quand il les possède, ces vertus bactéricides à l'armée des phagocytes; ces phagocytes ne deviennent actifs qu'à la condition de subir ce contact, d'après Denys, Leclef, Menesse.

On a cherché d'autres explications. Visant, tout d'abord, les substances vaso-motrices admises par le professeur Bouchard, Hertwig cherche à démontrer que, sans faire intervenir deux produits distincts, dont l'un provoque, dont l'autre empêche la diapédèse, il est plus simple, plus conforme aux faits nouveaux, de considérer ces deux résultats opposés comme deux effets d'une seule, d'une même sécrétion, qui, d'après son degré de densité, d'après d'autres circonstances accessoires, exerce une action chimiotaxique tantôt positive, tantôt négative.

Pfeffer, en effet, a formulé, à ce point de vue, les propositions suivantes :

*Les substances chimiques, en tant qu'agents irritants, se comportent d'une*

(1) *Berlin klin. Wochens.*, 1890.
(2) *Ann. de l'Inst. Past.*, 1890.
(3) *Centr. Pharm. und Ann. Ch.*, XXXI.
(4) Thèse de Paris, 1894. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.

*façon différente à l'égard des organismes cellulaires suivant leur degré de concentration.*

Leur action attractive commence à s'exercer à un certain niveau de dilution, qui correspond au minimum de leur valeur chimiotaxique ; puis, elle augmente avec la diminution de cette dilution jusqu'à un point déterminé, qui représente le maximum de la puissance d'attraction ; après quoi, si l'on continue à renforcer le titre de cette solution, ce pouvoir chimiotaxique fléchit ; à un moment voulu, cette solution trop fortement concentrée agit en sens inverse ; elle repousse les éléments : la chimiotaxie positive est transformée en négative.

Le degré de densité nécessaire pour qu'une substance chimique, déposée en un point, influence comme irritant des organismes cellulaires, varie, manifestement, lorsque ces organismes se trouvent dans un milieu qui contient déjà cette même substance sous un certain degré de concentration et uniformément répartie dans la masse.... On peut ainsi, d'une part, rendre artificiellement insensibles les parasites vis-à-vis des dilutions de principes faibles qui, dans d'autres conditions, sont actives à leur égard ; d'autre part, on peut rendre ces micro-organismes impressionnables en présence de solutions concentrées qui, dans l'eau pure, les repoussent.

Ces notions sont applicables à la pathologie. Si, en effet, les produits élaborés par les germes sont susceptibles d'éveiller des propriétés d'appel ou de répulsion dans les leucocytes, cet acte doit être soumis aux lois qui régissent la chimiotaxie en général ; il s'ensuit que le monde de réaction de ces leucocytes vis-à-vis des matières capables de mettre en jeu leurs attributs chimiotaxiques est assez compliqué ; il peut aboutir à des résultats très divers, contradictoires. — Les composés microbiens, d'après leur nature ou leur titre de concentration, ont une action positive ou négative ; de plus, leur influence est encore différente, suivant que, restés fixés à leur foyer de production, ils agissent à distance sur les cellules blanches, ou suivant qu'ils se déversent en même temps, d'une façon uniforme, dans la circulation. Dans cette dernière condition, c'est tantôt l'action des corps formés sur place, tantôt celle des produits mêlés au sang, qui exerce l'influence décisive ; de là des éventualités nombreuses groupées par Hertwig sous deux chefs.

Dans un premier cas, les produits microbiens sont répandus soit dans les vaisseaux, soit dans la zone morbide, sous le même degré de densité ; les leucocytes, sollicités également dans deux sens contraires, n'ont plus aucune tendance à émigrer vers le point menacé.

Dans un deuxième cas, les principes accumulés au foyer morbide ou dans l'organisme tout entier n'ont pas cette même densité ; le degré respectif de cette concentration est tel que la différence entraîne nécessairement une attraction des globules blancs. — Si le titre le plus élevé de cette concentration, sans être excessif, se trouve au point lésé, ces globules y afflueront ; dans le cas contraire, ils seront retenus ; ceux qui se seront déjà portés dans le voisinage de cette lésion locale, sous l'influence de conditions favorables, feront retour.

Ces notions donnent une explication simple de la curieuse expérience réalisée par le professeur Bouchard, expérience qui sert de base à la conception des substances empêchantes.

En inoculant une culture spéciale de bacille pyocyanique à un cobaye, on

détermine au point d'entrée du virus une lésion locale qui aboutit à la suppuration, à un processus gommeux [1]. Si on traite de la même façon un second cobaye, dans le sang duquel on a injecté préalablement les sécrétions de ce bacille pyocyanique, on provoque non plus une maladie circonscrite, mais une affection générale grave; de pareilles observations ont été faites avec d'autres micro-organismes, notamment avec le staphylocoque doré, le bacille du choléra des poules, etc. — L'auteur attribue ce résulat singulier à ce que, parmi les produits solubles injectés dans le sang, il s'en trouve qui s'opposent à la diapédèse, par suite à la phagocytose chargée de détruire les microbes dans les conditions ordinaires. De leur côté, les données de Pfeiffer portent plutôt à dire que, par l'injection intra-vasculaire des toxines, l'expérimentateur a introduit autant ou peut-être plus de ces substances susceptibles d'éveiller l'irritabilité des leucocytes qu'il ne s'en produit dans la zone d'inoculation. L'attraction des globules blancs vers la région menacée fait alors défaut; ces globules sont retenus à l'intérieur; leur émigration, par laquelle l'organisme se défend contre l'infection, est supprimée; l'affection, au lieu de rester localisée, se généralise rapidement.

Lorsque les microbes ont ainsi envahi tout l'organisme, la phagocytose reste encore une arme de défense excellente; mais pourquoi ne s'exerce-t-elle pas toujours immédiatement, laissant par exception les agents infectieux introduits dans le sang vivre, se multiplier sans entrave apparente, durant la période d'accroissement? Pour répondre à cette grave objection, Metchnikoff admet « une habitude progressive des leucocytes à absorber les agents pathogènes ». Le professeur Bouchard, de son côté, suppose une sorte de conflit entre les substances qui empêchent la diapédèse et celles qui établissent l'état bactéricide, conflit dans lequel l'avantage reste régulièrement aux premières durant la phase initiale de la lutte. Peut-être le secret de cette évolution cyclique des maladies se trouve-t-il dans le pouvoir supposé des bactéries de répandre dans le sang des composés qui exercent tout d'abord sur les cellules blanches une action chimiotaxique négative, à cause de leur concentration excessive à l'origine; puis, à mesure que ces composés se diluent, par leur dissémination dans l'organisme, ils rendent peu à peu les leucocytes plus irritables; ils finissent par les attirer vers les microbes. Négative au début, cette chimiotaxie devient positive à la fin, par une simple modification du degré de concentration des principes microbiens solubles.

Ces principes phagocytaires sont très répandus; on les a observés chez l'homme, le chien, le cheval, le chat, le lapin, le cobaye, la souris, la grenouille, la tortue, les oiseaux, d'après Danilewsky; on les a suivis et chez des sujets à sang chaud et chez des espèces à sang froid.

Quant aux qualités chimiotaxiques, elles sont soumises à variations; c'est ainsi que, d'après Trambusti, le bacille d'Éberth, qui parfois fabrique des toxines positives, passe pour en produire des négatives, si on le met en présence des germes de l'eau; ces germes, dans ce cas, paraissent doués d'une chimiotaxie positive.

Du reste, le surmenage, les changements dans l'acidité des plasmas, l'alimen-

(1) La lésion locale s'accompagne d'œdème; or, si l'état des vaisseaux, si l'état des nerfs, en particulier du grand sympathique, d'après Boddaert (*Acad. méd. Belg.*, 1892), importent, la nature des germes (microbes de l'œdème), à en croire Hamburger, Buttler, n'est pas indifférente.

tation, les intoxications, les maladies, l'infection, suivant Bastin, les réactions nerveuses, certains agents physiques, etc., la faim, la soif, l'hydrémie, l'inanition, les anesthésiques, l'opium, le chloroforme, etc., une foule de facteurs influencent cette chimiotaxie; l'ablation de la rate, la ligature de l'uretère, du cholédoque, les lésions du foie, des nerfs, des vaisseaux, etc., font également osciller ces attributs d'attraction ou de répulsion en agissant sur la composition du terrain, en modifiant l'activité des parasites; une culture chauffée repousse, tandis qu'auparavant elle attirait. C'est qu'il s'agit là de la vitalité des cellules, de l'acuité de leurs sensations de goût, d'odorat, de tact, de ces sensations qui font qu'elles se dirigent vers telle ou telle substance, qu'elles se moulent sur telle ou telle surface, qu'elles s'insinuent entre les épithéliums, qu'elles cheminent au travers de chemins détournés.

En revanche, les sels, le chlorure de sodium, les alcalins faibles, les aliments, les vaso-dilatateurs, telles impressions du névraxe, etc., favorisent l'action des phagocytes; ce processus phagocytaire a été constaté dans une foule d'affections. Il a pu être reconnu, au cours de l'infection charbonneuse, par Metchnikoff qui l'a observé chez les vaccinés, chez le rat blanc, par Fischer qui l'a suivi chez les grenouilles, par Wagner qui l'a enregistré chez les poules, par Werigo qui l'a décelé dans le foie, dans la rate, qui a précisé les parts respectives des macrophages et des microphages, puis par Malm, Sanarelli, Hueppe, etc.; Capparelli a assisté à la destruction des spores d'Ustilago Carbo par englobement cellulaire. Tchistovitch, Issaef, Biegansky, ont mis en évidence l'activité de ce processus au cours des inflammations des alvéoles pulmonaires; ce mécanisme protecteur est invoqué par Gabritchewsky, dans la diphtérie, par Bouchard, Charrin, dans la maladie pyocyanique, par Ruffer dans le charbon symptomatique, par Issaeff dans la pneumonie, par Cantacuzène dans le choléra; les uns attribuent à ce processus un rôle secondaire, les autres une influence capitale. — Danilewsky a rencontré ce moyen de défense chez la tortue; Pawlowsky, Maksutoff ont noté son intervention dans les lésions de l'actinomycose; Ostrowsky, dans celles de l'oïdium albicans, etc.

Différents auteurs, Czaplewski, Phisalix, Buchner, Pekelharing, Nestchajew, Kionka, Stern, récemment [1], Metchnikoff lui-même, etc., ont vu les parasites se détruire en dehors des cellules; mais le fait est rare, s'observe presqu'uniquement dans le péritoine, avec des microbes faibles ou des cellules peu résistantes : c'est le phénomène de Pfeiffer. Chez les végétaux, Charrin a prouvé que cette destruction avait lieu de préférence grâce aux qualités des humeurs, attendu que la phagocytose n'existe pas en raison des enveloppes. Courmont, Nicolas auraient dissocié la leucocytose de la résistance aux virus.

Dès lors, on s'est mis à chercher des différences chimiques entre les tissus, les humeurs des sujets normaux, et les tissus, les humeurs des immunisés.

Presque tous les auteurs qui ont tenté de résoudre cette question ont d'abord répondu par la négative; ils s'appuyaient sur ce point, à savoir que les bactéries évoluent dans des bouillons fabriqués avec des tissus de réfractaires. Tandis que Schottelius a vu le bacille du rouget pousser difficilement au sein des cultures renfermant des muscles d'animaux ayant succombé à cette affection, Bitter, par contre, est opposé à cette conclusion. Mais, dans ces cas, on faisait

[1] *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.

subir aux tissus le chauffage; or, nous l'avons indiqué, ce chauffage annule les puissances parasiticides.

Afin de réaliser une expérience décisive, il était important d'étudier comparativement le développement des microbes et dans les humeurs des sujets sains et dans celles des vaccinés. C'est ce que fit Nissen, qui vit d'une façon très nette que le sang défibriné d'un mouton rendu résistant détruit plus de germes que celui d'un neuf; pourtant, il n'osa tirer aucune déduction : « Les résultats que j'ai rapportés, dit-il, peuvent être entachés d'erreur, parce que, dans d'autres recherches, le nombre des parasites disparus, dans divers échantillons, a présenté de grandes variations. » C'était aussi l'opinion de Nuttal. Ainsi les données apparaissaient incertaines, timides; devant ces constatations, il était intéressant de reprendre le problème, en opérant non plus à l'aide du liquide sanguin complet, mais à l'aide du sérum. Avec Roger, j'ai étudié parallèlement l'évolution du bacille du pus bleu tant dans ce sérum des lapins neufs que dans celui des vaccinés.

Au sein des humeurs de ces vaccinés, la végétation est quelquefois entravée; les microbes peuvent offrir des anomalies; leur fonction chromogène est diminuée; leurs formes, enfin, sont anormales; elles rappellent celles qu'on observe, lorsqu'on emploie des cultures contenant des substances antiseptiques (1). Du reste, Gamaleïa, qui voit dans ce processus un acte d'élimination et Baumgarten un moyen de diffusion, avaient déjà noté des modifications morphologiques de la bactéridie déposée dans l'humeur aqueuse de moutons résistants; Metchnikoff avait constaté ces faits dans le sang lui-même.

Ainsi, au moment où l'hésitation se produisait, au moment où Nissen ne savait plus dans quel sens conclure, nos expériences ont permis d'aller de l'avant; elles ont remplacé le doute par la certitude. La chose tient à ce que les composés nuisibles aux germes n'ont pas l'énergie des antiseptiques forts, du bichlorure de mercure, par exemple; nos cellules seraient les premières à en souffrir; ces composés ne possèdent pas toujours la qualité nécessaire pour influencer le nombre; parfois, ils se bornent à modifier des fonctions délicates, contingentes, comme le sont plusieurs de celles qui ont trait à la sécrétion des pigments; il existe des fonctions de luxe, accessoires. Aussi, pour mettre en évidence ces composés, convient-il de recourir à des bactéries spéciales, chromogènes, permettant de saisir les plus faibles nuances, n'exigeant pas que l'atténuation porte d'une façon appréciable sur la virulence même.

Du reste, ces bactéries chromogènes ont un autre avantage, c'est de faire apprécier les effets de ces matières nuisibles sans changer de milieu, attendu qu'il peut se produire tel affaiblissement d'un germe qui cessera de se manifester, si on place ce germe dans une humeur favorable, tel affaiblissement qui bien vite disparaîtra : c'est là ce qui a lieu bien souvent. — On fait agir un sérum de réfractaire sur un microbe, puis on inocule ce microbe; si ce microbe a été légèrement atténué, il pourra récupérer rapidement ce qu'il avait perdu; on conclura pourtant que ce sérum est sans action.

J'ai poursuivi, avec Roger, des recherches relatives au charbon symptomatique, désireux de voir ce qui se passe pour les virus anaérobies. — Les cobayes employés ont été vaccinés, soit au moyen du virus atténué, préparé selon la

(1) *Acad. des sc.*, 4 nov. 1889. — *Soc. de biol.*, 16 nov. 1889.

méthode d'Arloing, Cornevin et Thomas, soit par inoculation de liquide virulent, déposé sous la peau de l'intérieur du pavillon de l'oreille. — On s'est assuré de leur résistance en leur injectant, quatre à cinq jours après la dernière de ces vaccinations, quelques gouttes de sérosité charbonneuse mélangée à de l'acide lactique. — Les animaux qui ont survécu ont été saignés au bout d'un temps oscillant entre une et trois semaines, à partir de l'épreuve; leur sérum a été ensemencé comparativement avec celui de sujets neufs; les différences dans le développement se sont montrées d'autant plus sensibles que les quantités de ces semences ont été plus faibles. Ainsi, lorsqu'on introduit, dans 5 centimètres cubes, 0,08 à 0,1 de cette sérosité, on observe que, le lendemain, la végétation a commencé dans tous les tubes, mais d'une façon moins accentuée dans ceux des immunisés; le deuxième jour, les distinctions sont plus marquées; on reconnaît, au simple aspect macroscopique, que l'évolution est plus abondante dans le liquide des cochons d'Inde sains; ce liquide est devenu complètement opaque; le microscope montre qu'il contient des bacilles en nombre supérieur; la proportion ne peut être ici appréciée par le procédé des plaques; d'ailleurs, cette méthode est inutile, tant le résultat a de netteté.

La pullulation n'est pas seule entravée; la morphologie se modifie également. — Dans l'humeur normale, on voit des micro-organismes, la plupart sporulés, le plus souvent isolés, quelquefois réunis deux par deux, offrant en un mot les images qui se présentent dans l'exsudation recueillie sur l'animal. On trouve des formes semblables dans les tubes des réfractaires; mais, à côté d'elles, il en est de profondément altérées; ce sont des chaînettes composées d'articles grêles, des petits bâtonnets mal colorés, ayant tendance à se grouper en amas, en îlots, à se rapprocher; ces microbes peuvent parfois revêtir une figure encore plus bizarre; ils diminuent de longueur à tel degré qu'on pourrait croire, à première vue, que l'on a devant soi une contamination accidentelle par des microcoques, des streptocoques; il suffit de déposer une goutte sur des milieux habituels pour constater qu'il ne s'est pas glissé d'impuretés. — Dans ces constatations se trouvent les premières données relatives à l'état d'agglutination du sérum, à la réaction agglutinante; mais il s'agit uniquement des sujets vaccinés sans aucune idée d'application au diagnostic, application faite par Widal, qui a vu cette réaction chez les infectés. — Pfeifer est un des auteurs qui ont étudié cette question avec le plus de soin; il convient aussi, à cet égard, de citer le nom de Gruber.

Les différences sont infiniment plus saisissantes, si on sème de plus faibles doses, si on maintient les cultures dans une étuve à température plus basse, à 25 degrés, par exemple. Fréquemment alors, après vingt-quatre, quarante-huit heures, on note un riche développement de parasites dans le liquide des cobayes normaux, tandis que celui des vaccinés est demeuré stérile. Pourtant, l'évolution finit par se réaliser; les dissemblances, entre les deux échantillons, s'effacent à mesure qu'on s'éloigne du moment où a été pratiqué l'ensemencement.

De ces recherches nous pouvons conclure que, sous l'influence de la vaccination, ce sérum du cobaye se modifie; ses propriétés germicides, à l'endroit du microbe du charbon symptomatique, augmentent notablement. — Que se passe-t-il du côté des éléments solides? Vosvinkel a vu persister l'état bactéricide dans la grenouille lavée à l'eau salée. Néanmoins, on a admis longtemps que les micro-organismes évoluent dans les tissus privés de vie, qu'ils provien-

nent de sujets ayant ou n'ayant pas une immunité naturelle ou artificielle. Il faut convenir que, malheureusement, les faits publiés jusqu'à présent ne semblent pas à l'abri du reproche; on s'est constamment servi de bouillons préparés avec les muscles, puis stérilisés en chauffant. Or, la chaleur supprime les propriétés germicides des sucs; elle doit évidemment agir de cette façon sur les viscères : il fallait donc pratiquer des ensemencements sans recourir à un excès de température. — A vrai dire, les liquides ne sont que ce que les font les solides; on pouvait conclure des vertus germicides de ces liquides à celles des solides, car admettre l'indépendance de ces deux groupes d'éléments, c'est émettre une hypothèse sans aucun sens, c'est rétrograder, suivant l'opinion de Buchner, c'est remonter au delà d'Andral, c'est méconnaître l'œuvre de Virchow, c'est se réserver un triomphe facile! On pouvait aussi se contenter de cultiver un agent chromogène soit sur des viscères de sujets normaux, soit sur ceux des immunisés, puis le reporter sur agar pour constater que celui qui provient des organes de réfractaires donne moins de pigment : c'est ce que j'ai fait. Néanmoins, il était intéressant de faire vivre, de faire fonctionner les microbes dans ces deux catégories de tissus.

Ainsi comprise, l'expérience n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire. — La plupart des bacilles sont aérobies; ils se développent péniblement dans l'intérieur des parties mortes, où l'oxygène manque. On ne peut, du reste, que difficilement apprécier l'intensité de la végétation dans l'épaisseur d'un organe et constater si la pullulation est, oui ou non, semblable tant chez les animaux sensibles à la maladie que chez ceux qui ne le sont pas.

Ces entraves s'évanouissent quand on use d'un agent anaérobie, agent dont l'évolution se mesure assez exactement d'après les gaz qui se dégagent. Or, le bacille du charbon symptomatique remplit ces conditions; aussi Roger l'a-t-il choisi pour l'étude du problème posé.

On prépare le train postérieur de deux animaux, dont l'un a été immunisé quelque temps avant d'être mis à mort, dont l'autre est normal; on sème, dans la profondeur de ces muscles, le virus anaérobie; on place le tout à l'étuve, à l'abri de l'air; on reconnaît au bout de quarante-huit heures que les gaz sont plus abondants chez le sujet sain, phénomène qui prouve que, chez le premier, la vaccination avait fait apparaître des corps nuisibles aux bactéries.

Ces constatations ont depuis lors porté sur un bon nombre de cas : à ces recherches se rattachent les noms de Fodor, Grohman, Nuttal, Nissen, Lubarsch, Zasslein, Gamaleïa, Petruschsky, Karlinski, Ogata, Jasuhara, Fokker, Dircking-Holmfeld, Büchner, Czaplewsky, Bouchard, Charrin, Roger, etc.

De multiples expériences, en effet, tendent à établir l'existence de principes bactéricides, comme aussi la possibilité d'accroître la résistance à l'aide de ces principes. Ogata, Jusuhara ont vu le deuxième vaccin charbonneux s'atténuer dans le sang des réfractaires, fait qui, à la vérité, n'a pas toujours été reconnu complètement exact, en particulier par Serafini, Nissen, Bergonzini[1].

L'histoire de la maladie pyocyanique a placé en évidence, d'une part, ces composés nuisibles aux infiniment petits, d'autre part, les procédés mis en jeu par ces composés pour nuire à ces germes; ces acquisitions ont singulièrement fait avancer la question. — Les découvertes du professeur Bouchard ont bien établi que le sérum suffit pour combattre le virus, que le sang en totalité

(1) *Riform. Medic.*, 1892.

n'est pas nécessaire; de nombreux travaux ont appris, en outre, que ces composés actionnent la forme, parfois, à défaut de la forme, le nombre, la fonction, la pullulation.

Emmerich, Fovitzky, Arkharoff, Mosny, etc., ont montré que les sujets immunisés vis-à-vis du pneumocoque possèdent des humeurs nuisibles pour ce pneumocoque; ils ont pu créer l'état réfractaire à l'aide de ces humeurs; il en est de même de Rovighi, de Bonaduce, qui ont prouvé que plus l'immunisation est intense, profonde, plus ces produits sont offensifs pour les parasites; il en est de même de Klemperer, qui a obtenu des guérisons. — Stern (1) a constaté, avec Abel, que le sang des typhiques, sortis indemnes de la dothiénentérie, jouit d'attributs microbicides; avec ce sang, Bruschettini (2) a augmenté la résistance au bacille d'Éberth; il en a fait autant pour l'influenza, en usant du liquide hématique des personnes guéries. Buchner a obtenu des résultats analogues contre des affections dues au bacterium coli (3); Lorenz, par ce procédé, a immunisé à l'égard du rouget. Le lait de chèvre, le contenu vasculaire, soit après guérison, soit après vaccination, permettent parfois de créer l'invulnérabilité aux atteintes du choléra : Klemperer (4) l'a démontré et Lazarus a confirmé cette donnée (5). Les toxines du vibrion avicide font apparaître (6) des propriétés germicides dans les humeurs : Bruhl l'a établi. Pour le tétanos, pour la diphtérie, pour la rage, pour les affections causées par l'abrine, par la ricine, on observe des phénomènes semblables; Ehrlich nous l'a appris (7) pour ces intoxications singulières dues à cette abrine, à cette ricine. On peut en dire autant, à s'en rapporter aux travaux de Roger, Mironoff, Marmorek, Charrin, Moukton, Copemann (8), quand il s'agit du bacille du charbon symptomatique, du streptocoque, des germes de la variole, de la vaccine. Babès a utilisé des mélanges des toxines et antitoxines diphtériques, etc., etc.

Kionka a constaté également la réalité de cet état bactéricide; il a prouvé que cet état dérive de l'apparition de principes chimiques, non d'un simple changement de milieu, non d'un effet purement physique, suivant la conception de Christmas. Czaplewsky (9), Phisalix ont vu la destruction des parasites s'opérer à l'extérieur des cellules; ils ont observé, d'autre part, que des germes, inclus depuis longtemps dans ces cellules, peuvent jouir de leur vitalité. Pekelharing a enfermé des bactéridies dans des sacs en baudruche imperméables aux phagocytes; il a introduit ces sacs sous la peau; il a constaté que ces bactéridies s'atténuent grâce à l'influence des sucs qui pénètrent au travers des parois; on a tenté de répéter ces expériences, en ajoutant du bouillon pour supprimer l'objection relative au manque de nourriture. Netschajew (10) a enregistré la dégénérescence des agents du sang de rate en dehors des éléments anatomiques, dans les sérosités, dont Stern a reconnu les qualités microbicides, qualités mises en lumière par Gottstein pour le liquide

(1) *Deutsche med. Woch.*, 1892.
(2) *Riform. medic.*, 1892.
(3) *Munch. med. Woch.*, n° 24, 25, 37, 38.
(4) *Berlin. klin. Wochensch.*, 1892.
(5) *Berlin klin. Wochensch.*, 1892.
(6) *Arch. méd. expérim.*, IV.
(7) *Deutsche med. Wochensch.*, 1891, 1e 14.
(8) *Société de biologie*, février 1895. — *Brit. med. Journ.*, 1894.
(9) *Zeitsch. f. Hyg.*, 1892.
(10) *Id.*

du vésicatoire, par Fokker pour le lait, par Wurtz, par Lermoyez pour l'albumine de l'œuf, pour le mucus nasal, par Charrin, par Mavrojannis pour la sueur, par d'autres chercheurs pour les liquides séreux ou muqueux, le cérumen, les larmes, etc. Aujourd'hui, d'ailleurs, les dernières oppositions faites aux conceptions de l'état bactéricide humoral ont pris fin.

Il est cependant juste de reconnaître que cet état microbicide varie suivant une foule de circonstances. La lumière, l'acidité, à s'en rapporter à Büchner(1), l'eau, la saignée, suivant Boccardi, Bakounine, la faim, la soif, le surmenage pour Ceni, l'agonie pour Szekely, Szana, l'hyperglycémie pour Leo, les intoxications, les maladies(2), l'ablation de la rate, à en croire Montuori, les dilutions, les refroidissements, les antiseptiques, etc., abaissent le pouvoir bactéricide; aussi, avant d'user des principes chimiques pour conserver les liquides ou tissus des réfractaires, faut-il étudier les effets de ces principes sur ces liquides ou tissus. En revanche, d'excellents aliments, les alcalins, des sels, du chlorure de sodium, HCL, la ligature du cholédoque pour London, quelques infections spéciales, etc., l'augmentent.

Telles sont les principales notions relatives à ces états bactéricides. Ces notions établissent que, dans l'organisme, naturellement, mais surtout à la suite de la vaccination, on rencontre des principes qui s'opposent à la libre évolution des agents pathogènes qui, sans les tuer immédiatement, retardent leur pullulation, diminuent leurs sécrétions, changent leurs formes. Ces principes, ces alexines, dériveraient des leucocytes pour Buchner, Haan; Schattenfroh a récemment déclaré n'avoir pas réussi à saisir ces sortes de sécrétion que de son côté Metchnikoff n'a pu apercevoir.

A ces notions qui mettent en évidence la réalité, chez les réfractaires, des corps nuisibles à l'évolution des microbes vivants, est venue s'ajouter la découverte des éléments antitoxiques, ou mieux des propriétés antitoxiques des humeurs. — Voici comment Behring a fait connaître ces éléments, ces propriétés, dans une série de recherches poursuivies, pour une part, en collaboration avec Kitasato (3) :

On vaccine un lapin contre le tétanos; on éprouve son immunité en lui injectant 70 centimètres cubes d'une culture active qui tue à la dose de $0^{cc},5$; ce lapin vacciné résiste. — On prend du sang dans la carotide de cet animal; immédiatement avant la coagulation, on introduit ce liquide dans le péritoine de deux souris, $0^{cc},1$ chez l'une, $0^{cc},2$ chez l'autre; au bout de vingt-quatre heures, on leur inocule, ainsi qu'à deux témoins, des bacilles actifs : ces témoins contractent un tétanos qui les fait succomber aux environs de la trentième heure, alors que les deux sujets vaccinés ne sont pas malades. — On laisse le sang de ce lapin se coaguler; on recueille une quantité de sérum assez grande; on fait pénétrer cette quantité, toujours dans la séreuse abdominale, chez six nouvelles souris, à raison de $0^{cc},2$ par tête; elles reçoivent ensuite le virus, bien entendu en même temps que des témoins : de nouveau, les témoins périssent, tandis que les six autres n'éprouvent rien.

(1) *Berlin. klin. Wochensch.*, 1892.

(2) Sittmann, Beco, Barlow, Achard, Phulpin, etc., ont prouvé que les germes envahissent la circulation, quand le mal touche à la terminaison fatale, envahissement qui se produit plus encore après la mort (Wurtz, etc.).

(3) Behring et Kitasato (*D. méd. Woch.*, déc. 1890). — Boer, Wernicke, Knorr, etc., ont plus tard aidé Behring.

Il est banal aujourd'hui de dire que ce sérum peut aussi être employé d'une façon thérapeutique. — On inocule, d'abord, le liquide virulent; on injecte, en second lieu, l'humeur en question : les sujets traités survivent.

Il est égalcment banal de soutenir que cette humeur est capable de détruire une proportion énorme de poison tétanique très énergique. Il suffit, en effet, de faire pénétrer 1/100e de milligramme d'une culture débarrassée des ferments figurés pour anéantir une souris, au bout de quatre à six journées; 1/10e de milligramme la tue en moins de deux; or, ce sérum s'oppose à ces actions nocives.

Voici, d'ailleurs, quelques-unes des conclusions de Behring. — Le sang d'un lapin rendu réfractaire au bacille de Nicolaïer est capable d'inhiber les toxines de ce bacille, donnée vérifiée par Tizzoni et Cattani, etc. — Cette propriété appartient soit à ce sang en nature, soit à son sérum; elle est durable; elle persiste après la mort; elle n'existe pas chez des sujets sains; elle permet d'intervenir thérapeutiquement.

Étudions de plus près les effets de ces produits atténuateurs, de ces produits empêchants, antitoxiques. — Cinq centimètres cubes du sérum d'un lapin vacciné sont mélangés à 1 centimètre cube de culture tétanique; puis on laisse agir. — On administre à 4 souris $0^{cc},1$ de ce mélange, soit $0^{cc},033$ de la culture, c'est-à-dire plus de 300 fois la dose mortelle pour l'une d'elles; ces quatre souris survivent. — Des témoins qui avec le germe ont reçu $0^{cc},001$ du bouillon, sans addition de sérum, meurent en trente-six heures. — Les survivantes sont devenues réfractaires pour longtemps; plus tard, Behring et Kitasato les ont éprouvées par des microbes virulents, sans parvenir à occasionner des troubles morbides.

On conçoit le légitime retentissement de cette découverte, car, jusqu'à ce jour, jamais les auteurs n'avaient trouvé ni une souris, ni un lapin doués d'immunité naturelle. Ils ont opéré sur d'autres sujets; tous étaient sensibles au tétanos : à l'Institut d'hygiène, on s'était, d'ailleurs, inutilement efforcé de prémunir diverses espèces contre cette affection. — Il est donc bien certain que l'immunisation fait apparaître des éléments d'une activité prodigieuse.

Assurément, on atténue les sécrétions microbiennes par une série d'agents; en dehors de la chaleur, la lumière, l'oxygène affaiblissent assez souvent les propriétés de ces composés; le processus intime n'est autre ordinairement que celui de l'oxydation, dont Bouchard a montré les effets sur les poisons des tissus. Mais, quand il s'agit de l'influence des sérums des réfractaires sur ces produits, le mécanisme est moins facile à déceler.

Des diverses expériences relatives à cette question, celle qui consiste à mélanger le sérum antitétanique aux produits solubles du bacille de Nicolaïer est peut-être la plus démonstrative en faveur du pouvoir antitoxique. — On verse dans une série de verres un volume connu de ces produits choisis parmi les plus actifs, parmi ceux qui tuent une souris à la dose de 1/1000e de centimètre cube; on ajoute, dans chacun, des quantités variables de ce liquide antitétanique, liquide dont le pouvoir préventif égale un trillion. — Une partie de ce sérum suffit à rendre inoffensives 900 parties de toxine; 1/2 centimètre cube de mélange injecté à un cobaye ne lui donne pas le tétanos, bien qu'il ne renferme que 1/800e de centimètre cube de l'humeur protectrice.

Pour Buchner l'antitoxine protège l'organisme, en actionnant les tissus; pour Behring elle détruit les poisons bactériens. Ehrlich, dont jadis les idées se sont rapprochées de la première conception, soutient que le produit soluble injecté devient, grâce à des changements chimiques, biologiques, la matière

de défense. Dzergowsky admet cette opinion; il dit aussi que cette matière de défense parfois sort par l'urine; or, l'immunité persiste longtemps; il faut donc qu'elle se renouvelle : les faits ne cadrent pas toujours avec l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Si ces humeurs n'agissent qu'en modifiant les sécrétions des germes, l'utilité de ces actions antitoxiques peut paraître secondaire dans certains cas d'immunisation. — On admet généralement, en effet, que, chez les sujets rendus résistants à un virus, le microbe, agent actif de ce virus, lorsque le processus bactéricide est en cause avant tout autre, pullule incomplètement, sécrète encore moins. Dès lors, on comprend par-dessus tout la mise en jeu des principes directement nuisibles aux parasites, c'est-à-dire de ceux qui gênent le développement de ce microbe; mais du moment où ce microbe ne peut librement évoluer, il est incapable de fabriquer en grand des poisons, des poisons suffisants en qualité comme en quantité; il en résulte que, neutraliser ou détruire ce qui n'existe pas ou ce qui existe à peine n'est pas chose absolument de première nécessité. Il en est autrement, quand il s'agit d'attaquer une infection qui évolue, de procéder thérapeutiquement.

Le poison, pour quelques auteurs, serait annulé comme dans une réaction chimique, où une quantité donnée d'un corps sature une quantité donnée d'un autre; les choses ne se passent pas cependant avec cette simplicité. — D'abord, rien n'est plus difficile que de saisir le point exact de la saturation [1]; Büchner a déjà vu qu'un mélange qui n'agit pas sur la souris est actif chez le cobaye. — L'association de 900 parties de toxine et d'une de sérum est inoffensive à la dose de 1/2 centimètre cube pour 8 de ces cobayes sur 10; mais il en est 2, dans le lot, qui prendront un tétanos plus ou moins sévère, qui se comporteront comme des réactifs plus sensibles, en montrant qu'il y a encore des sécrétions nocives libres dans la liqueur. — Si on diminue la proportion de ces toxines, si à 500 de ces parties on en ajoute 1 de ce sérum de réfractaire, 1/2 centimètre cube de ce nouveau mélange ne produit aucun effet; toutefois, trois donneront des accidents tétaniques.

Il n'y a pas là la netteté d'une réaction chimique, soit que nous manquions du réactif voulu pour nous indiquer la limite précise de la saturation, soit peut-être que cette saturation ne puisse se réaliser, soit que toxine et antitoxine continuent à exister côte à côte. Des expériences de Vaillard et Roux tendent à prouver qu'il en est ainsi, que les qualités individuelles, en pareille matière, conservent leurs influences.

On injecte à 5 cobayes 9 centimètres cubes 1/2 du mélange, qui comprend toxine, 900 divisions, sérum, 1 : aucun ne contracte le tétanos. — A 5 autres cobayes du même poids, ayant les meilleures apparences de santé, mais immunisés quelque temps auparavant contre le vibrion de Massaouah, on donne le même liquide, à la même dose; ils sont victimes de l'affection. Bien plus, de semblables cobayes pourront contracter ce tétanos, avec 1/5 de centimètre cube d'un mélange de 500 de toxine pour 1 de sérum. — Des cochons d'Inde, qui reçoivent d'abord 1 centimètre cube d'humeur préventive, active au trillionième, c'est-à-dire un volume capable de les immuniser un millier de fois, puis une dose mortelle de poison tétanique, restent bien portants dans les

(1) Sydney Martin a vu des neutralisations directes; il a vu l'antitoxine empêcher les effets thermiques de la toxine de la diphtérie. — Charrin a noté des faits analogues, cette antitoxine agissant en sens inverse de la toxine pour la diurèse, la pression, la vitesse.

conditions ordinaires. Plusieurs d'entre eux présenteront des accidents spasmodiques, mortels, spécifiques, si on leur injecte ensuite des composés microbiens, tels que ceux du bacille de Kiel, du bacterium coli ou d'autres bactéries. Cette toxine n'est donc pas annulée, neutralisée, puisqu'elle confère la maladie, même après plusieurs jours, aux animaux dont on modifie la résistance.

D'autre part, une quantité de sérum antidiphtérique, amplement suffisante à préserver des cobayes normaux contre une dose de produits solubles pouvant amener la terminaison fatale, ne retarde pas la mort des êtres de même poids qui ont subi des inoculations antérieures, dont ils sont rétablis au moins en apparence. Et cependant, si l'antitoxine détruisait la toxine, cette même quantité de sérum serait efficace chez tous ces cobayes.

Ces résultats montrent l'influence que peut avoir une maladie passée, qui ne laisse pas de traces apparentes sur la réceptivité à l'égard des virus, sur la sensibilité vis-à-vis des poisons. Leur explication naturelle n'est-elle pas dans l'action du sérum sur les cellules plutôt que sur le principe bactérien? Ces cellules bien vivaces chez des êtres sains répondent à la stimulation du sérum, tandis que celles des sujets affaiblis sont impuissantes à réagir. Des faits analogues s'observent, lorsqu'on inocule des virus actifs; c'est là une donnée générale, dont une foule de circonstances mettent en évidence la réalité. — Des recherches poursuivies par le professeur Bouchard, il semble résulter que ces antitoxines s'adressent à l'organisme, incitent le système nerveux, empêchent, par exemple, la constriction des vaisseaux, constriction qui emprisonne et les humeurs bactéricides et les leucocytes phagocytaires. Il ne s'agit pas seulement d'une affirmation, il s'agit de preuves; nous avons vu la paralysie des dilatateurs que causent les sécrétions pyocyaniques empêchée ou retardée par ces antitoxines; nous avons vu la destruction des germes facilitée chez les sujets qui avaient reçu ces mêmes antitoxines, etc. : les travaux publiés récemment, en particulier ceux de Charrin et Bardier sur les antagonismes physiologiques de ces toxines et antitoxines, aboutissent à des conclusions analogues.

Ces substances protectrices se trouvent répandues dans les divers tissus, dans les différentes humeurs de l'économie. Il semble cependant que cette répartition ne se réalise pas toujours d'une façon absolument uniforme; le poumon, la peau, par exemple, paraissent, du moins dans quelques conditions, plus pauvres à cet égard que le sang, surtout que le sérum; les doses renfermées dans la salive, les reins, les poumons, la moelle osseuse, le névraxe, diverses glandes, d'après un récent travail de Dzergowsky, sont des plus variables. — Cet auteur, chez certains animaux, décèle ce produit dans l'urine; or, pour lente qu'elle soit son élimination dure moins que l'immunité elle-même; d'autre part, quelques chercheurs admettent que ce corps ne dialyse pas, mais qu'il se détruit; qu'introduit directement dans la circulation, il disparaît : dans l'une ou l'autre de ces hypothèses, la persistance de l'état réfractaire conduit à admettre la genèse de cet élément protecteur par l'économie, à moins de supposer un processus mystérieux. — Au sein des plasmas, ces composés seraient capables de conférer des activités défensives, suivant Denys, Van der Velde, à des cellules mobiles de sujets normaux. Fisch, Orlewski ont rencontré ces corps dans le liquide hématique de quelques nouveau-nés; Salomonsen, Madsen les ont vus osciller dans le lait en même temps que dans le sang; ces oscillations subissent l'action des injections de toxines; elles atteignent leur maximum dix jours après ces injections.

Tous les éléments anatomiques concourent-ils à la formation de ces principes ou cette formation est-elle l'œuvre exclusive de quelques-uns d'entre eux? Dans le cas où ils dériveraient du fonctionnement de l'ensemble des tissus, certains de ces tissus n'ont-ils pas dans cette création une part prépondérante? L'urée, le glycogène, naissent un peu partout, mais plus particulièrement dans le foie : pour ces principes, les choses se passent-elles de cette façon? Un organe joue-t-il, dans leur genèse, un rôle plus important que celui des autres viscères? Il est difficile, à l'heure présente, de formuler des réponses absolues à ces questions pourtant capitales, bien que le parenchyme hépatique paraisse tenir, à cet égard, une place considérable.

Denys, Van der Velde [1] estiment que les matières bactéricides, qui ont avec ces antitoxines tant d'affinités, proviennent des leucocytes; Schattenfroh aurait pu les extraire mais avec peine de ces éléments; ces matières augmentent ou diminuent, contrairement à l'opinion de Bail, en suivant la même progression que ces leucocytes; peut-être ces globules sécrètent-ils ces antitoxines, comme ils sécrètent, pour quelques expérimentateurs, les alexines, les substances nuisibles aux bactéries vivantes. — Metchnikoff pense que parmi ces leucocytes ce sont surtout les avariés qui, grâce à la phagolyse, fournissent ces substances; Bordet attribue également ce rôle à des cellules blanches; le contact de deux produits, le plus souvent spécifiques, l'un préventif, l'autre bactéricide, serait utile à l'apparition de ces éléments, spécialement dans le péritoine, où s'observe uniquement le phénomène de Pfeiffer [2], d'après Wassermann, Voges, etc.

Des raisons analogues tendent à faire admettre que les corps éosinophiles pourraient bien intervenir dans les opérations génératrices de ces composés; Hankin, Kanthack, Hardy attribuent à ces éléments les propriétés accordées par d'autres aux globules blancs, aux globules lymphatiques.

Toutefois, les recherches de Mesnil sur les humeurs des poissons montrent que ces organites éosinophiles ne constituent pas les sources uniques de pareils composés; même si ces organites sont absents ou rares, ces produits ne manquent point; Metchnikoff admet que ces éléments protecteurs des plasmas dérivent des phagocytes; Löwitt les fait provenir des polynucléaires, par sécrétion pour Hankin, par destruction pour Schattenfroh; Garnier montre le rôle de la phagolyse. Pour Buchner, les antitoxines, les corps globulicides, les éléments bactéricides ne seraient que des manières d'être variées d'une unique matière; cette matière, véritable diastase pour Macé et Guérin, supporte l'action des alcalins, de HCl faible, de NaCl, de l'extrait de sangsue, tandis qu'elle est détruite ou altérée par les bases en excès, par les acides forts, par la lumière, la dialyse, les congélations, l'hydratation, les dilutions. Aussi, celui qui veut conserver les liquides qui la contiennent, en se servant de composés chimiques, doit-il examiner les effets de ces composés; il faut savoir en particulier que les oxydants les altèrent beaucoup plus, d'après Ehrlich, que les réducteurs.

En somme, ces antitoxines, à plusieurs égards, se comportent comme des toxines; Wesbrook [3], Pernice, Fermi ont vu, par exemple, le soleil altérer les protéo-, les deutéro-albumoses utiles ou nuisibles du vibrion cholérique,

(1) Congrès de Budapesth, sept. 1894.
(2) *Ann. de l'Inst. Past.*, juin 1895.
(3) *Ann. dell. Istit. d'Ig. sp. d. R. Univ. di Roma. — Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895.

albumoses étudiées également par Walcker; Putcarin, Vereseo ont noté des détériorations de cet ordre pour le virus rabique. — Le spectre agit sur les bactéries vivantes, surtout à l'aide des rayons placés dans la zone du violet : j'ai nettement enregistré cette donnée, en usant du bacille pyocyanique. Or, j'ai eu des résultats infiniment moindres en exposant à ces rayons les cultures filtrées.

Une foule de conditions sont capables de faire osciller l'état bactéricide ou antitoxique dans l'économie vivante. — La saignée, la faim, l'inanition, le froid, le surmenage, l'ablation de la rate, l'agonie, l'asphyxie, les réactions nerveuses d'après London, etc., le font fléchir; le bicarbonate de soude, l'alcalinité, l'acide chlorhydrique, d'après Fodor, Zagari, Innocente, peuvent l'augmenter; la ligature du cholédoque agit dans les deux sens. Les relations qui unissent cet état au pouvoir antitoxique permettent de penser que les agents, que les circonstances propres à agir sur le premier agissent également sur le second; aussi convient-il de prendre soin des animaux qui fournissent ces principes, de ne pas leur emprunter du sang trop souvent. Ces oscillations en rapport avec la vitalité des tissus, tendent à prouver une fois de plus la participation de ees tissus à la genèse de ces produits défenseurs.

Il semble que dans cette genèse des antitoxines les eellules interviennent toutes plus ou moins; pour cette fonction, comme le plus souvent pour les autres, il y a cependant un centre ou des centres, la zone entéro-hépatique, d'après nos recherches, en dehors des leucocytes; de plus, à l'exemple de diverses propriétés cellulaires, elle peut être transmise des ascendants aux descendants. C'est ainsi que l'état bactéricide constaté chez le père ou la mère parfois se retrouve chez quelques rejetons; les éléments anatomiques qui, chez les générateurs, sécrétaient des prineipes nuisibles aux germes vivants, continuent, ehez les engendrés, à sécréter ces principes. On ne s'étonne pas de voir les attributs qui ont trait à la formation de la bile, de la salive, passer des uns aux autres; pourquoi s'étonner de la transmission des qualités analogues concernant la formation d'autres humeurs? Néanmoins, il s'agit là d'une fonction acquise, d'une fonction de luxe, aeeessoire, nullement indispensable à l'existence; aussi, suivant la loi eommune, eette fonetion tend à disparaître, si on ne s'applique pas, de temps à autre, à la eonsolider.

Cette hérédité de l'immunité implique celle des antitoxines, abondantes dans la vésicule de de Graaf, puisque cette immunité eonsiste, pour une part, dans la mise en jeu de ces antitoxines, dans leur existence, dans leur intervention. Les cellules des ascendants transmettent à eelles des descendants ces attributs proteeteurs, comme elles leur confèrent le pouvoir de fabriquer des sucs glandulaires variés.

On sait, par les beaux travaux de Phisalix et Bertrand, que la vaccination, chez les vipères, donne naissance à des corps aptes à détruire du venin, dont l'origine n'est pas sans une relation au moins partielle avec les glandes spéeiales de ees animaux; Brown-Séquard, envisageant la résistanee du erotale à ees venins, avait indiqué des données de cet ordre. Or, on a remarqué que l'antitoxine diphtérique ou tétanique atténue les effets de ees venins; son aetion ne se limite pas aux séerétions du bacille de Löffler ou de Nicolaïer.

Cette sorte d'extension de pouvoir se rattaehe à l'intéressante question des vaccinations réciproques. — Sobernheim, Cesaris-Demel, Orlandi, ont soutenu que des animaux immunisés eontre le prodigiosus, le bacille typhique, résistent

[A. CHARRIN.]

au vibrion du choléra; Calmette a signalé des particularités analogues; les constatations faites chez le hérisson, dont le contenu vasculaire renferme des corps protecteurs vis-à-vis de certains poisons, appartiennent à ce groupe de résultats. Ces faits méritent d'être rapprochés : ils peuvent s'expliquer, s'éclairer mutuellement.

Parmi les virus vrais, celui du tétanos, celui de la diphtérie semblent propres à faire apparaître sûrement, en quantité considérable, les antitoxines. Pfeiffer les a inutilement recherchées dans le choléra indien: Metchnikoff dans celui des porcs; Issaef dans la pneumonie; Sanarelli dans la fièvre typhoïde, etc.

Toutefois, l'abrine, la ricine seraient capables de leur donner naissance, ou. du moins, de provoquer la formation de corps qui, sans annuler l'action des poisons microbiens avec l'énergie des humeurs des animaux vaccinés contre le bacille de Löffler ou de Nicolaïer, diminuent cependant l'intensité des effets de cette abrine, de cette ricine. — Si on tient compte de ces antitoxines atténuées, peut-être faut-il admettre que les tissus des sujets rendus réfractaires au vibrion en virgule, au pneumocoque, au microbe du pus bleu, d'après Charrin, contiennent des principes jouissant dans des mesures variables de ces attributs salutaires. D'une façon générale, si on pousse très loin l'immunisation, on parvient à faire apparaître, dans une faible mesure tout au moins, l'élément protecteur qui fait défaut : il y a là une question de technique à résoudre. Peut-être même retrouve-t-on des modifications de cet ordre, d'après Bouchard, pour des substances non microbiennes, les sels de potasse, par exemple [1].

En somme, les toxines, les poisons changent la nutrition, conduisent les cellules à vivre d'une vie nouvelle, à engendrer ce qu'elles ne produisaient pas auparavant : on sait, depuis longtemps, qu'un maigre devient obèse sous l'influence de la dothiénentérie, des sécrétions du bacille d'Éberth; on sait que le plomb engendre la goutte, autrement dit on sait que le plomb condamne les tissus à laisser s'accumuler les acides, à ne plus les détruire, comme ces toxines typhiques peuvent ralentir la consommation des graisses.

Quoi qu'il en soit, c'est à la présence de ces substances antitoxiques, d'une part, des principes bactéricides, d'autre part, que les tissus, que le sang des réfractaires, doivent les qualités qui ont conduit à les utiliser soit pour vacciner, soit pour traiter les infections; c'est du moins là l'opinion de certains auteurs, car, pour d'autres, les substances thérapeutiques sont différentes des substances antimicrobiennes. — A 60° le sérum d'immunisé perd son pouvoir bactéricide, tout en demeurant préventif; le contact avec le sérum normal lui rend ce qu'il a perdu, à moins que ce sérum normal n'ait été chauffé; ce sérum contient une alexine banale. Pour Bordet, auteur de cette expérience, l'élément préventif ne serait pas modificateur de la forme des germes; il ne serait pas davantage agglutinatif: il y aurait donc là deux substances distinctes; le pouvoir bactéricide serait le résultat de la rencontre de deux principes; il s'agit de quelque chose de nouveau, de spécifique, qui peut se trouver dans le sérum en quantité surabondante, comme l'ont vu Sobernheim et Frænkel.

Richet et Héricourt, les premiers, ont institué, en 1888, des expériences de cet ordre; ils ont, à cette époque, indiqué qu'il était possible, par ce procédé,

[1] Ces processus sont encore plus étendus. En dehors de l'abrine, de la ricine, certains sels injectés peu à peu changent la résistance, font peut-être apparaître des antitoxines (Bouchard, expér. inédites). — Il en est probablement ainsi pour d'autres composés (cocaïne, chloroforme, morphine, éther, etc.).

soit d'atténuer les effets d'un pyogène, soit de conférer à des lapins une sorte de demi-immunité contre la tuberculose.

On a prétendu que Maurice Raynaud était le père de cette méthode; ceux qui ont formulé cette affirmation n'ont pas compris ou n'ont pas lu, dans l'original, dans les *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* de 1877, ces recherches de Maurice Raynaud. Ce médecin distingué a retiré 150 grammes de sang à une génisse en pleine éruption vaccinale; puis il a injecté ce sang à une seconde génisse, qui s'est ensuite montrée rebelle aux vaccinations. — Or, dans le sang, il y avait et des microbes et des toxines fabriquées par des agents pathogènes de l'infection en cours; on ne peut savoir si l'immunisation a été l'œuvre de ces microbes ou de ces toxines.

D'ailleurs, il s'agit là de conditions spéciales; il s'agit non d'un sujet rendu réfractaire mais d'un sujet fébricitant; dans ses tissus existaient des germes avec les produits qu'ils engendrent; on n'y trouvait pas, du moins en quantité notable, des principes bactéricides ou antitoxiques (1), principes qui dérivent de la vie de l'organisme modifiée par le passage des matières vaccinantes, tandis que les éléments que les 150 grammes de ce sang pouvaient renfermer provenaient de l'évolution des microbes.

En 1889, à la Société de Biologie, Charrin a, lui aussi, déclaré qu'il avait immunisé, en se servant du sang stérilisé de lapins soumis à des inoculations actives du bacille pyocyanogène; il a eu soin, en recourant à la chaleur, de supprimer toute intervention bactérienne directe (2). Or, bien qu'on ne puisse invoquer, comme dans le fait de Maurice Raynaud, cette intervention, Charrin considère que cette expérience n'est nullement identique à celles de Richet et Héricourt. Procéder comme il l'a fait revient à injecter des toxines; toutefois, au lieu de puiser ces toxines dans une culture *in vitro*, on les prend dans le corps de l'animal; c'est là que le germe les a fabriquées; c'est là qu'on l'a déposé, qu'il a évolué. On ne saurait donc mettre en doute cette priorité (3).

Rondeau, il est juste de l'indiquer, avait sans succès tenté quelques essais; il ne les a pas repris; il ne les a pas publiés. A dire vrai, l'histoire de la sérothérapie a commencé avec les travaux de Richet et Héricourt (5 nov. 1888); ils ont, empiriquement, c'est possible, mais enfin ils ont les premiers utilisé à titre thérapeutique le sang des réfractaires. — Le professeur Bouchard a établi que le sérum peut remplacer ce sang en nature (4); il a dévoilé, pour une part, les processus mis en jeu par ce sérum des sujets immunisés pour accroître la résistance, et cela dès 1881; Fodor, Grohmann, Flügge, Nuttal, Nissen, etc., ont montré que les plasmas des vaccinés étaient bactéricides. A ce moment prend place la grande découverte de Behring (1890) qui, à ces propriétés bactéricides, ajoute les attributs antitoxiques; ce même savant applique son procédé au traitement de la diphtérie humaine; Ehrlich, Kössel, Wassermann, Aronsohn, etc., les premiers, de 1892 à 1894, suivent son exemple. On emploie le cheval, au lieu du chien, du mulet, de l'âne; bientôt les succès obtenus en clinique conduisent à l'installation des fabriques de sérum de Hœchst. — A cette période se rattachent les décisifs et remarquables travaux de

(1) A cette période, ces matières pouvaient exister, mais en petite quantité; l'expérience le prouve.

(2) Voy. page 354 et suivantes, une série de détails relatifs à la sérothérapie.

(3) Voy. Richet, *Comptes rendus des travaux du laboratoire de physiologie*, 1895.

(4) Voy. Charrin, au nom du professeur Bouchard, *Soc. de biol.*, juin 1890.

Roux, Martin, Chaillou, travaux communiqués au Congrès de Budapesth : la presse scientifique diffuse ces idées, dont s'empare la presse politique elle-même.

Tels sont les faits. — Sans prendre la peine de remonter aux mémoires originaux de tous points irréprochables des *Annales de l'Institut Pasteur*, des auteurs peu accoutumés à une critique rigoureuse ont sans doute involontairement apporté quelques obscurités dans leurs récits relatifs à cette question; mais, tôt ou tard, la vérité toute simple reprend ses droits.

Du reste, si on réduit à leurs éléments les principes directeurs de la sérothérapie, on voit que, pour produire du sérum antitoxique ou bactéricide, il faut recourir aux méthodes de vaccination par les produits solubles, méthode dont j'ai établi la réalité d'une façon inattaquable. On voit, en second lieu, que les toxines vaccinantes introduites ne persistant pas telles quelles, ainsi que l'a prouvé le professeur Bouchard, on s'adresse aux humeurs modifiées à la suite de leur passage; on retrouve là la consécration des doctrines chimiques de l'immunité, doctrines consacrées par Behring, soutenues en Allemagne, acceptées, démontrées en France avec éclectisme, d'abord par Charrin [1] et Roger, à une époque qui voyait fleurir presque exclusivement la belle doctrine de la phagocytose, telle qu'on l'entendait il y a quelques années [2]. Il me sera permis également de rappeler que, dans le mémoire du professeur Bouchard sur les prétendues vaccinations par le sang (1881), on retrouve nombre de données qui à l'heure présente ne sont plus discutées.

Suivant les idées, les conceptions que l'on admet, on établit entre le poison et le prétendu contre-poison des rapports variables. — Pour la diphtérie, la toxine a été étudiée par Roux et Yersin, par Brieger et Frænkel: malgré ces belles recherches, aujourd'hui encore nous masquons notre ignorance par un mot: nous ne savons rien de complet sur l'analyse centésimale de cette toxine. Dans leurs remarquables mémoires, Roux et Yersin ont reconnu que le bacille de Löffler agit par ses produits solubles, que ces produits s'éliminent par les urines; ils ont, en somme, appliqué à cette maladie les données enregistrées à propos du choléra des poules ou du virus pyocyanique [3]; toutefois, ils n'ont pas réussi à vacciner: c'est C. Frænkel qui a réalisé cette vaccination, en atténuant la toxicité des poisons bacillaires par la chaleur, suivant le précepte formulé depuis peu à cette époque et utilisé par Gamaleïa et par moi-même.

Il n'est pas aisé de saisir des relations manifestes entre les travaux qui visent la pathogénie des accidents causés par les sécrétions microbiennes, l'étude de ces sécrétions, leur élimination par le rein et la grande découverte de Behring; ce sont ces sécrétions qui, à la vérité, font indirectement apparaître les antitoxines, en changeant la nutrition; mais c'est là l'essence même de l'immunisation par les principes chimiques. On conçoit, au contraire, que la question du mécanisme de l'état réfractaire étant à l'ordre du jour à l'époque de ces recherches, l'examen des modifications humorales des vaccinés, l'étude de l'action de ces humeurs sur l'iodoforme, sur les composés solubles, ait pu guider le savant allemand; on savait que ces humeurs imposent aux germes vivants des atténuations; il a pu se demander si, vis-à-vis des produits de ces germes, on n'observerait pas quelque phénomène analogue.

(1) Charrin, Évolution des microbes chez les animaux vaccinés (*Soc. de biol.*, 26 avril 1890).

(2) Charrin et Roger, Évolution des microbes dans le sérum des vaccinés (*Soc. de biol.*, 23 novembre 1889).

(3) Chap. iv et v.

Quoi qu'il en soit, la découverte de ces antitoxines appartient pleinement à Behring, non seulement la découverte théorique, mais aussi l'application clinique. Au moment du Congrès de Budapesth, les statistiques de cet auteur, celles d'Ehrlich, de Kössel, Wassermann, Aronsohn, avaient fourni de bons résultats; on fabriquait en grand le sérum à Hœchst; on le vendait : dans un article paru en août 1894 (*Semaine médicale*), avant ce congrès de Budapesth, j'ai signalé tous ces faits. A coup sûr à partir de cette réunion la méthode a été beaucoup plus connue; le mérite de cette diffusion d'une saine pratique revient à l'excellence, à la précision des observations de Roux, de Martin, de Chaillou. — Pendant que les débuts de cette pratique se poursuivaient en Allemagne, en France le contrôle était confié à des hommes dont l'habileté méritait toute confiance : l'attente n'a pas été trompée. Grâce à eux, grâce à leur méthode de comparaison des faits observés dans les deux hôpitaux d'enfants de la Ville de Paris, où les malades d'un seul de ces hôpitaux recevaient du sérum, tout a été nettement mis en lumière. Aussi Roux a-t-il pu dire, écrire, en annonçant ces faits : « Aujourd'hui, nos résultats confirment, dans ce qu'ils ont d'essentiel, ceux de M. Behring et de ses élèves » (*Ann. Inst. Past.*, 14 sept. 1894).

De l'ensemble de ces faits se dégagent des notions établissant que les principes antitoxiques apparaissent dans l'organisme à l'occasion d'une vaccination. Ils dérivent, en partie, de la vie des cellules, vie modifiée par le passage, par l'action des toxines : ils s'opposent aux effets nocifs de ces toxines, grâce à un mécanisme d'atténuation pour certains auteurs, de protection de l'économie pour d'autres; ils sont répandus un peu partout dans le sang vivant, dans les tissus; divers organites [1], les leucocytes, d'après Metchnikoff, Bordet, les éléments éosinophiles, etc., concourent à leur formation; la phagolyse y contribue [2]; leurs caractères, leurs réactions, leurs modifications, etc., établissent des analogies entre eux et les produits bactéricides ou globulicides; pour Dzergowsky, ces corps antitoxiques ne seraient que des toxines modifiées oxydées. — Ces propriétés antitoxiques sont parfois héréditaires, bien que, si l'on ne vient pas les renforcer de temps à autre, elles aient une tendance à disparaître, suivant les lois relatives aux attributs de luxe. — Le pouvoir de ces principes peut se généraliser, s'étendre à plusieurs virus; d'autre part, il est possible de les utiliser au point de vue thérapeutique; d'après Fenywessy, Bardier, Charrin, Sydney Martin, etc., ils opposent aux poisons bacillaires des sortes d'antagonisme physiologique, accélérant, ralentissant le cœur, abaissant la température, élevant la pression, quand ces poisons diminuent, augmentent le nombre des battements, font monter le thermomètre, descendre cette pression, etc. — Telles sont les principales données relatives à ces composés.

Il est bien certain que tout ce que nous avons développé concernant la phagocytose, les états bactéricides, les principes antitoxiques, etc., a été vu et bien vu. Il s'agit de savoir quelle place, quelle importance, il convient d'attribuer à chaque chose : dans certains cas, ces trois processus interviennent; dans d'autres cas, un seul, la phagocytose, ou deux d'entre eux suffisent; si leurs efforts s'associent, cette association se fait dans des proportions variables : aussi a-t-on vu naître des théoriciens préoccupés de l'idée de concilier ces divers phénomènes.

(1) Voy. Charrin, *Arch. de physiol.*, 1895.
(2) Voy. Metchnikoff, *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.

[A. CHARRIN.]

Pour Metchnikoff, pour Roux, ces éléments chimiques défenseurs se borneraient à exciter les phagocytes, à activer leur fonctionnement; pour ces motifs, ces auteurs appellent ces éléments des stimulines.

Il y a là une ingénieuse conception; mais cette façon de doctrine réclame une complète démonstration, son entière explication, surtout quand on songe aux effets immédiats, soit *in vitro*, soit dans l'organisme, de ces processus défenseurs, en présence des leucocytes, plus encore en leur absence, c'est-à-dire en présence de cellules à inciter plus encore lorsque ces cellules font défaut. Comment concevoir cette stimulation dans l'expérience où vous mélangez la toxine à l'antitoxine, à moins de la faire porter sur ce qui est soluble, sur ce qui ne vit pas? Il n'en est pas moins vrai que cette stimulation, que cette incitation existent. — Grâce à l'antitoxine, le professeur Bouchard obtient la lésion locale chez un sujet infecté; le système nerveux lutte contre la vaso-constriction, comme le prouvent des expériences directes; la diapédèse, l'œdème se réalisent([1]). Des expériences de Charrin, de de Nittis mettent en lumière le rôle favorable de ce névraxe vis-à-vis de l'action des sérums.

Hankin est entré dans une voie conciliatrice, où l'éclectisme fait rencontrer les auteurs jadis opposés, à propos de l'étude de cette question si compliquée de l'immunité. Depuis plusieurs années il cherchait un moyen d'adapter la théorie cellulaire de l'immunité à la théorie humorale, celle des phagocytes à celle du pouvoir bactéricide des plasmas; ces tentatives l'ont amené à formuler une doctrine nouvelle qui peut être désignée sous le nom de « doctrine des alexocytes ».

Les alexocytes sont des cellules de la circulation, décrites par Ehrlich sous le nom de *leucocytes éosinophiles*; elles sécrètent des alexines, ou substances germicides, qui se répandent dans le plasma sanguin, comme dans d'autres liquides de l'économie. D'après Hankin, « les cellules de l'organisme luttent contre les microbes, à l'aide de leurs propriétés phagocytaires; il existe, d'autre part, des éléments caractérisés par la présence des granulations fixant l'éosine, aptes à fabriquer des corps nuisibles aux parasites »([2]). La démonstration de cette conclusion résulte d'une série d'expériences, en partie fort compliquées, tendant à prouver que le sang des lapins est énergiquement bactéricide, s'il renferme en abondance ces leucocytes éosinophiles. L'auteur a cru également établir que l'augmentation de ce pouvoir est surtout marquée, lorsque ces cellules éosinophiles se sont débarrassées d'un grand nombre de leurs grains; l'étude du sérum des chiens, l'examen de celui des rats, n'ayant donné à ce point de vue que des résultats incertains, Hankin a concentré son attention sur les humeurs des lapins. On sait, en outre, que dans les tissus des vaccinés, en particulier dans la rate, ce savant, avant beaucoup d'autres, a décelé des globulines, des protéides défensives; il estime que les corps protecteurs sont des albuminoïdes qu'il désigne sous le nom de sozines s'il s'agit des sujets sains, de phylaxines s'il s'agit d'animaux vaccinés; dans chaque groupe, il y a les myco et les toxo, suivant que ces produits touchent aux germes vivants ou aux toxines. — Dans certaines infections, spécialement quand les pyogènes agissent, on voit apparaître des composés répondant aux dénominations de leucocydines, d'antileucocydines.

([1]) *Exp. inéd.* — Cours 1895. — S. Martin, nous l'avons dit, a noté des neutralisations directes des toxines par les antitoxines.

([2]) *Centralbl.*, p. 284.

Kanthack a émis des idées plus ou moins analogues. Pour ce chercheur, la lutte contre les microbes est surtout préparée par les éléments éosinophiles, c'est-à-dire par cette variété de leucocytes qui, pour quelques auteurs, se distinguent par le défaut au moins relatif de propriété phagocytaire. Les agents pathogènes, comme leurs produits, provoquent une diapédèse suivie d'une leucocytose inflammatoire; mais cette réaction est accomplie surtout par des corps qui n'enserrent pas ces agents. Le pus lui-même est presque exclusivement composé de ces cellules éosinophiles incapables d'englobement; les phagocytes n'interviennent que plus tard; ils terminent le combat qui a été commencé, puis conduit en dehors d'eux(1). Ces organites éosinophiles constituent les exsudats, en particulier ceux qui sont purulents; ils agissent en détruisant chimiquement les parasites; ces exsudats purulents sont un milieu défavorable et pour ces parasites et même pour des êtres plus résistants.

Les expériences qui servent de base à cette doctrine ont été faites sur la grenouille ou le lapin; mais Kanthack dans ses publications leur attribue une importance générale; il insiste sur les phénomènes d'englobement; il reproche, à plusieurs reprises aux chercheurs d'avoir ignoré ces leucocytes, dont quelques-uns fixent, absorbent les toxines.

Pour cet auteur, les processus de phagocytisme sont, en somme, secondaires; ils sont subordonnés aux attributs des humeurs, attributs que Pfeifer, Hueppe, Frænkel, Bonaduce, Pansini, Sobernheim, Abel, Kuprianow, etc., considèrent, avec lui, comme jouant un rôle dans le mécanisme de la défense. Emmerich, Tsuboï, Steinmetz, Löw, etc., estiment aussi que ces propriétés chimiques nouvelles des réfractaires sont une garantie des tissus contre les atteintes des poisons bactériens.

Pour Kruse(2), les germes fabriquent des lysines, substances capables de provoquer des troubles, substances propres à annuler l'action des alexines, c'est-à-dire des corps que l'économie engendre pour s'opposer à l'évolution des bactéries. Pour ce même auteur, les vaccins sont des sortes d'antilysines; ils dérivent des parasites, de leur fonctionnement; ces antilysines font la prophylaxie, comme ces alexines amènent la guérison.

Buchner prétend que l'immunité congénitale est sous la dépendance de ces alexines, qui ne sont que des produits solubles fabriqués par les cellules, en particulier par les leucocytes; il prétend aussi qu'un degré plus ou moins marqué d'insensibilité aux matières nuisibles des parasites, insensibilité innée, joue un certain rôle. D'après ce savant, l'immunité acquise relève des toxines des microbes, toxines devenues des principes antitoxiques ou bactéricides; il rapproche les premiers de ces éléments des seconds, puis, les uns et les autres des corps globulicides; ces principes, dépourvus de puissance nocive, font que les tissus ne subissent pas les atteintes des sécrétions bacillaires. — Fisch, Orlowski, on le sait, ont rencontré des corps protecteurs dans le sang de quelques nouveau-nés. — Depuis la découverte des antitoxines, il n'est pas une hypothèse qui n'ait été émise sur la combinaison des toxines et des tissus, sur les modifications imposées à ces toxines par les antitoxines, etc.

(1) Il existe, on le sait, des suppurations sans microbe (abcès du foie, etc.); le germe a disparu ou n'a jamais existé (Voy. Thèses de COTTA, DEBRAYE, Paris, 1895); ce pus stérile possède cependant une part de toxicité bien étudiée par Nanotti. — Il existe aussi des suppurations à parasites non microbiens (oïdium, streptothrix, aspergillus, actynomices, etc.).

(2) *Beitrag. Bak.*, XII.

Il n'est que juste de mentionner les fixations, les adhésions des toxines à certains éléments, leur absorption par les cellules phagocytaires, suivant Metchnikoff, la formation par ces cellules de principes défenseurs.

On voit — et tout n'est pas rapporté — combien nombreuses sont les variantes doctrinales; c'est que les faits différents ne semblent pas obéir aux mêmes lois. Il est possible que, pour l'état réfractaire naturel, les choses ne se passent pas constamment, dans les détails, comme pour la résistance artificiellement conférée; au point de vue des qualités humorales, on décèle aisément des contradictions, contradictions qui ne sont qu'apparentes, pour Gamalcïa. — Pane, par exemple, a montré que le sang du lapin est plus bactéricide pour le virus charbonneux que celui du chien; il a noté une pareille anomalie pour le sérum du rat qui se montre microbicide, alors que celui du pigeon ne l'est pas; Jemma a enregistré des observations de cet ordre; de même Behring, Nissen, à propos de la virgule, à propos du pneumocoque, etc. Sobernheim, Wassermann, Fränkel, Pfeiffer, Issaeff, etc., sont arrivés à des résultats contradictoires, dans leurs appréciations sur l'état du contenu vasculaire normal vis-à-vis de la spirille du choléra.

Dans le mécanisme de cette immunisation héréditaire, le phagocytisme tient plus de place que les influences humorales; ces influences se retrouvent dans la genèse de la vaccination réalisée plus tard.

Néanmoins, la vérité semble appartenir aux doctrines mixtes, éclectiques, à celles qui admettent en premier lieu les processus de ce phagocytisme unis à ces états bactéricides, comme aux principes antitoxiques, atténuateurs des poisons bactériens, bien que si les parasites sont détruits, affaiblis, l'utilité de ces principes se fasse moins sentir; à quoi bon annuler les sécrétions des agents pathogènes, si ces sécrétions font en partie ou totalement défaut, par suite de la détérioration de ces agents? Aussi la finalité dans les causes exige-t-elle, de la part de ces antitoxines, d'autres modes d'intervention, tels que l'incitation à la défense.

On ne saurait opposer les conceptions cellulaires aux conceptions humorales, ainsi qu'on a tenté de le faire. Il est impossible de concevoir des plasmas indépendants des éléments anatomiques: ces plasmas ne vivent pas; ils sont ce que les font ces éléments qui puisent, qui rejettent dans leur sein et les aliments et les déchets. — Les phagocytes englobent les parasites; ils les digèrent; en outre, ces phagocytes, d'après les perfectionnements apportés aux anciennes conceptions, introduisent des corps nuisibles aux germes au sein des plasmas. Les partisans des influences humorales ont sans cesse admis la participation des cellules; leur prêter une opinion contraire, du moins en ce qui concerne l'école de Bouchard, revient à oublier leurs écrits, car sans cesse ils ont proclamé que l'immunité est une propriété cellulaire. Du reste, je le répète, il faudrait avoir une compréhension singulière des choses de la biologie, pour arriver à cette idée qu'il peut exister des humoristes purs, des auteurs qui conçoivent les humeurs sans rapport avec les tissus. Pour ma part, j'ai toujours admis la phagocytose; j'ai également toujours admis l'existence de principes humoraux spéciaux; dès 1888, j'ai montré, *in vivo*, que les germes se modifient hors des cellules; mais je ne savais pas de quels groupes d'éléments anatomiques dérivaient ces principes, j'exagérais leur importance, et c'est en fixant cette origine, cette importance, qu'on peut rapprocher les deux théories.

Humoristes ou cellulaires admettent que les infiniment petits, chez les ani-

maux résistants, subissent des changements [1]. — Comme le prouve l'usage des cellules artificielles, chez les vaccinés, les germes persistent, s'exaltent; une véritable sélection s'opère; de là un accroissement d'activité; à dire vrai les espèces obligent à modifier quelque peu ces données; Trapeznikoff, Malm, Wagner, Mlle Tsilinski, etc., ont soutenu ces opinions à propos de la bactéridie; Issaeff, au sujet du pneumocoque.

Certains phénomènes s'expliquent en présence de ces données. Si les parasites deviennent plus virulents dans l'organisme des immunisés, c'est surtout quand ils n'ont pas à craindre les cellules mobiles, les phagocytes, à s'en rapporter à ce que Massart et Bordet ont avancé dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. Grâce à cette technique, ces germes introduits dans ces enveloppes s'éduquent, se renforcent dans les tissus d'un animal, c'est-à-dire se multiplient, sécrètent, fonctionnent d'une façon intensive, même chez un sujet dont l'accoutumance n'a pu être établie, dont l'état bactéricide n'est pas toujours reconnu. Il faut cependant savoir que tous les microbes ne se comportent pas de cette façon; c'est ainsi que le gonocoque placé dans ces sacs, protégé contre les atteintes cellulaires, ne devient pas plus actif; au contraire il s'étiole, s'affaisse, s'anéantit : il existe donc des processus différents. D'ailleurs, à propos des attributs de ces humeurs, il y a lieu de rappeler, avec Dunbar, que certains sérums normaux, le sérum de la chèvre, par exemple, sont des milieux au sein desquels les bacilles, le vibrion cholérique spécialement se modifient, se détériorent plus ou moins. Et encore est-il juste d'ajouter que d'une espèce à l'autre ces influences oscillent.

Fodor [2] aurait vu la bactéridie s'affaiblir chez les réfractaires; Nestchajew a décrit, dans ces conditions, des changements survenus et dans le nombre et dans la forme [3]; Emmerich, Di Mattei ont reconnu que le germe du rouget, que d'autres microbes disparaissent au bout de quelques heures dans l'économie de ces réfractaires; Arkharoff, Mosny ont noté l'atténuation du pneumocoque dans les humeurs des immunisés [4]; Gramatschikoff, celle du bacille de la tuberculose chez la poule, etc., etc.

J'ai, de mon côté, établi, dès 1889, qu'une différence importante sépare l'évolution du bacille du pus bleu, dans les tissus des vaccinés, de l'évolution de ce bacille dans ceux des non-vaccinés; j'ai signalé ce qu'a signalé Buchner, à savoir les propriétés humorales. — Dès les premières heures, les microbes libres sont plus discrets au point de l'inoculation sous-cutanée, chez les lapins résistants; ils ont presque disparu après une journée, alors qu'ils sont très abondants à ce moment dans le tissu cellulaire des sujets normaux, dont le sang, les organes donnent des cultures plus riches, plus constantes; en outre, le bacille se trouve presque toujours contenu dans leur urine; en revanche, chez les autres animaux, sa présence est des plus rares; ici, d'ailleurs, interviennent des questions de doses. En tout cas, la phagocytose est aussi très prompte à se manifester.

(1) On doit à Phisalix et Bertrand une série de travaux, dont nous avons déjà plusieurs fois parlé, relatifs au venin des vipères, à la vaccination contre ce venin. — Ces savants, au cours de leurs belles recherches, ont vu qu'il y a et des substances vaccinantes et des substances toxiques; ils ont reconnu que les tissus, que les glandes, par sécrétion interne, concourent à former ces substances; ils ont établi entre ces venins et les toxines une série d'analogies (influences de la chaleur, de la filtration, etc.).

(2) *Munch. med. Woch.*, 1891.

(3) *Arch. f. Anat. pat.*, XXV.

(4) *Achc. Med. exp.*, 1893.

En somme, il s'agit d'une destruction réelle des germes introduits dans le corps des réfractaires; tandis que, chez eux, le nombre des agents pathogènes va diminuant, tend vers zéro, il s'accroît sans cesse chez les témoins. Ces résultats obtenus dans l'économie, *non in vitro*, prouvent que la majorité des bactéries est anéantie au niveau de la région inoculée, région dans laquelle l'immunité amène une accumulation cellulaire énorme, une phagocytose intense; les variations parfois relèvent des états bactéricides ou, dans d'autres circonstances, des composés antitoxiques. Il y a, à cet égard, au point de vue des métamorphoses humorales, deux grandes catégories à établir; tantôt la modification vise le parasite vivant qui ne pullule pas, qui ne fonctionne pas, qui n'engendre pas ses poisons à sa guise; tantôt cette modification a trait à ses poisons qui sont fabriqués, mais dont les effets sont annulés.

En poursuivant le parallèle entre l'évolution du microbe du pus bleu, et chez les immunisés et chez les non-immunisés, on constate que la différence qui porte sur la quantité du virus n'est pas la seule qu'on puisse apprécier.

Si on sème, avec promptitude, les humeurs des lapins infectés, nullement réfractaires, on obtient, à peu près constamment, de la pyocyanine; il est inouï, au moins pendant la première semaine qui suit l'inoculation, de n'avoir, dans les bouillons, que la matière colorante verte[1]. Par comparaison, si on pratique ces ensemencements avec les urines des vaccinés, on constate par exception l'apparition de cette pyocyanine; plus souvent que précédemment ce pigment fait défaut; la culture reste incolore, surtout si on attend longtemps. Cependant, dans quelques cas, chez ces vaccinés, les sécrétions ont lieu, mais incomplètement; le chloroforme agité avec la culture tombe au fond du tube, sans s'être chargé du moindre pigment bleu, en laissant au-dessus une zone verdâtre à matière insoluble.

Ce phénomène aujourd'hui banal a été maintes fois étudié; il peut se reproduire sous les influences les plus diverses; il consiste dans les variations de fonctions d'un microbe, variations de fonctions plus faciles à apprécier à l'aide des bacilles chromogènes qu'en utilisant des agents qui ne traduisent leurs effets que par la virulence; cette virulence est mobile; elle se récupère quelquefois en changeant de milieu; Arloing, à cet égard, a montré l'insuffisance de l'inoculation. Le fait digne d'intérêt, c'est le parallélisme établi entre les phénomènes observés dans l'organisme des réfractaires et ceux qui se réalisent *in vitro*, lorsqu'on modifie la température, l'aération, la lumière, les qualités nutritives du bouillon, etc.

J'avais tenté d'apprécier le fonctionnement des germes chez des lapins doués d'immunité, en m'efforçant d'estimer d'après leurs actions physiologiques les principes, toxiques ou vaccinants, élaborés par les bactéries, puis éliminés par l'urine; ces matières sont plus intéressantes que la pyocyanine, car cette pyocyanine, la plus visible de ces substances mais médiocrement agissante, est parmi les plus fragiles. Pour des causes multiples, ces injections d'urine n'ont pas permis de conclure; j'ai dû recourir à des substances pigmentaires.

Au sein de l'organisme des animaux non vaccinés, le microbe pyocyanogène peut subir des changements analogues, changements établissant une série d'intermédiaires entre la vitalité parfaite et la mort de ce bacille; toutefois, le fait est infiniment plus rare, moins marqué; il ne survient que lorsqu'on sème les

[1] Évidemment il faut opérer avec une variété possédant tous ses attributs chromogènes.

humeurs, les tissus des sujets atteints depuis longtemps, trois semaines et davantage, de la maladie. — Quant aux réfractaires, les phénomènes que nous mentionnons s'observent chez eux dès les premiers jours qui suivent l'inoculation (1).

Une objection se présente. — Ne se pourrait-il point que le micro-organisme qui donne une teinte verte, sans pigment bleu, fût un bacille différent, préexistant dans le corps? Cette objection ne subsiste pas devant des expériences qui, 5 fois sur 14, ont permis de refaire en quelque sorte l'éducation de ce microbe. Par des cultures, par des passages répétés, on a réussi à lui rendre la propriété pyocyanogène; reconnaissons pourtant que plusieurs fois la chose a été impossible; mais, sauf cette propriété chromogène qui est, on le sait, essentiellement contingente, le germe isolé possédait la totalité des caractères du bacille : on arrive ainsi à la certitude biologique sinon botanique.

Sans entrer ici dans des détails de mécanisme, il nous semble, dès lors, permis de conclure que, vu les conditions où nous nous sommes placés, l'immunité influence le virus et dans sa qualité et dans sa quantité. Ce virus n'est aussi abondant, chez l'animal vacciné, qu'au moment précis de l'inoculation; à dater de cet instant, il se détruit chez lui, tandis qu'il s'accroît chez le non-vacciné. — Des études réalisées au laboratoire du professeur Bouchard prouvent que, dans une mesure donnée, les capacités de sécrétion peuvent être altérées; or, on n'ignore pas le rôle que jouent ces fonctions de sécrétion dans la pathogénie de la maladie infectieuse.

Donc, ces deux facteurs importants, quantité et qualité du virus, sont modifiés, et cela dans le corps du réfractaire; les recherches que j'ai poursuivies conduisent à croire que, parmi ces modifications, celles de la quantité sont les plus importantes, les plus constantes, les plus radicales, les plus aisées.

Dans une autre catégorie de faits, les changements apportés par l'immunisation visent moins le microbe que ses produits; ce microbe engendre ses matières nuisibles; mais ces matières sont neutralisées, annulées par les principes antitoxiques, par les phagocytes.

Ainsi, en pénétrant dans une économie immunisée, un virus, grâce aux phagocytes d'abord, puis en raison de ces composés germicides ou antitoxiques, en raison des uns ou des autres, ou des premiers et des seconds réunis, en raison, dans certaines circonstances, d'une température trop élevée ou trop basse, en raison de la pauvreté du milieu, en raison de plasmas spéciaux (2), etc., un virus subit de suite des détériorations qui font que les organites accourus luttent plus efficacement; ils ont devant eux un ennemi intact ou affaibli, qui ne peut même pas leur empêcher d'affluer, qui excite les vaso-moteurs à se dilater, sans être capables de mettre un frein à cette diapédèse. En outre, des tissus fixent certaines toxines, comme dans l'expérience de Wassermann et de Trebaki; des macrophages les absorbent. — En définitive, la défense repose sur ces deux grands processus, activités cellulaires, phagocytisme en première ligne, puis influences humorales, les unes bactéricides, nuisibles aux germes vivants, les autres antitoxiques, nuisibles à leurs sécrétions. J'ai constamment admis ces deux modes de défense; je défie qu'on me montre un passage écrit par moi et

(1) Je n'entre pas ici dans la discussion des distinctions subtiles établies par Pfeiffer entre la résistance et la vraie immunité due aux humeurs spécifiques.

(2) Zeehuissen a insisté sur ces facteurs secondaires, surtout sur ceux qui dépendent de la température.

niant la phagocytose; j'ai simplement reconnu à côté d'elle, des attributs humoraux. Que ces attributs humoraux proviennent des phagocytes eux-mêmes, je suis tout disposé à le penser; la question fait un pas de plus; j'en suis heureux, d'autant que ce progrès rapproche les deux conceptions.

Dans certaines conditions, on peut voir intervenir l'accoutumance, ainsi que le prouvent des faits d'Erhlich, de Foa, de Bonaduce, de Birmer, de Selander, d'Artaud, de Guinard, etc., et cela en dehors du tétanos, de la diphtérie; on peut voir entrer en ligne de compte le défaut de sensibilité aux poisons, la température, la constitution spéciale de la région inoculée, dans le cas, par exemple, de la clavelée; dans cette maladie, pour vacciner, on dépose les microbes au niveau de l'extrémité de la queue, dans un terrain de très faible vitalité, permettant difficilement une active évolution (¹); aussi tout se borne à un processus atténué; on peut, en outre, avec Klemperer, invoquer les attributs de certains composés, de certains acides, de l'acide nucléique, en particulier.

Ces protections, en définitive, se réduisent à des propriétés des éléments anatomiques. Or, de même que les ascendants confèrent aux descendants le pouvoir de fabriquer de la bile, de la salive, de même ils peuvent leur transmettre ces qualités de phagocytisme, ces attributs permettant d'engendrer des composés microbicides ou antitoxiques. Si les deux générateurs sont vaccinés, cette transmission s'opère plus fréquemment que dans le cas où un seul, surtout lorsqu'il s'agit du père, est pourvu de l'état réfractaire; néanmoins, mille observations médicales, des données biologiques dues à Gautier, Zoja, etc., mettent en lumière cette influence possible, bien qu'exceptionnelle, du père; pour l'établir, il faut entasser expérience sur expérience avant d'obtenir, en dehors d'une grande chance, un résultat (²).

En somme, en étudiant les diverses faces de la question, les différentes données du problème, on est conduit à reconnaître que de nombreuses raisons permettent de proclamer, après le professeur Bouchard, après Grawitz, que l'immunité est une propriété cellulaire.

# CHAPITRE XI

## THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE DE L'INFECTION

DEUX THÉRAPEUTIQUES: THÉRAPEUTIQUE PRÉVENTIVE; THÉRAPEUTIQUE CURATIVE. — VACCINATIONS. — VACCINS FIGURÉS. — VACCINS SOLUBLES. — THÉRAPEUTIQUE CURATIVE. — TOXINES. — BACTÉRIOTHÉRAPIE. — THÉRAPEUTIQUE PAR LES HUMEURS, PAR LES TISSUS DES SUJETS SAINS OU DES SUJETS IMMUNISÉS. — SÉROTHÉRAPIE. — SPÉCIFIQUES. — ANTISEPTIQUES. — MOYENS PHYSIQUES; CHIMIQUES, ETC. — THÉRAPEUTIQUE DES SURFACES. — PROPHYLAXIE. — CONTAGION. — DÉSINFECTION. — HYGIÈNE. — LE MICROBE. — LE TERRAIN.

Thérapeutique préventive. — Vaccinations. — Divers procédés de vaccinations. — Imprégnation de l'économie. — Rôle des lésions locales. — Vaccins solubles. — Vaccins figurés. — Influence des portes d'entrée, des régions inoculées. — Atténuation des

(¹) Ce procédé est, du reste, infidèle; il en existe d'autres.

(²) *Arch. phys.*, 1893 et 1894. — Il importe, au cours de ces recherches, d'éviter la cause d'erreur dépendant de l'élimination des corps vaccinants par le lait, comme Kestcher l'a vu. — Voy. aussi CHARRIN (*Acad. des Sciences*, 29 juillet 1895). — Influence des produits microbiens sur la descendance.

bactéries. — Action du temps, de la chaleur, de l'oxygène, du spectre solaire, de la dessiccation, de la pression, des antiseptiques, du passage par certaines espèces, etc. — Vaccination contre un microbe par l'intervention de ce microbe ou de ses sécrétions, parfois à l'aide d'un autre microbe. — Vaccins non bactériens. — Inconvénients de ces vaccinations. — Thérapeutique curative. — Emploi des toxines. — Utilisation des toxines pyocyaniques. — Bactériothérapie. — Antagonismes morbides. — Thérapeutique par les humeurs ou les tissus des réfractaires. — Sérothérapie. — Avantages. — Inconvénients. — Thérapeutique par les humeurs ou les tissus des sujets normaux. — La transfusion. — Préoccupation de l'idée de fortifier le terrain. — Obligation de viser aussi les bactéries. — Les antiseptiques. — Leurs modes d'action au point de vue physiologique. — Action sur les sécrétions, sur la virulence, sur la pullulation, sur la forme, sur la vie, etc. — Dangers de leur intervention. — Difficultés inhérentes à la sensibilité de la cellule. — Les spécifiques. — La spécificité. — Divers antiseptiques. — Rôle de la fièvre. — Mécanisme de leur influence au point de vue chimique. — L'eau. — Lavages internes. — Hydrothérapie. — Électricité. — Moyens physiques. — Thérapeutique des affections locales. — Facilités plus grandes. — Thérapeutique des surfaces. — Son importance en raison des bactéries de ces surfaces, en raison des infections secondaires. — Thérapeutique mixte, médicale et chirurgicale. — La révulsion; ses effets. — Thérapeutique des infections des séreuses, des infections des viscères. — Les diverses thérapeutiques, pathogénique, physiologique, symptomatique, anatomique, naturiste, expectante, etc. — Méthode prophylactique. — Prévenir le mal, combattre son extension, le guérir. — La contagion. — La désinfection. — L'hygiène. — L'agriculture. — La civilisation. — Le bien-être social. — Les règlements sanitaires. — Nécessité de fortifier l'organisme, tout en combattant le microbe.

L'organisme possède une série de protections, qui interviennent pour s'opposer à la pénétration des agents pathogènes dans les milieux clos; il possède également des procédés de défense qui entrent en scène, lorsque ces agents, en dépit de ces premières protections, se sont introduits dans l'intimité des tissus; il possède, enfin, des moyens de résistance destinés à pallier aux dangers d'une invasion réalisée. — Il est possible d'accroître ces résistances, ces procédés de défense, de protection; déjà, de par la nature existe un certain degré d'état réfractaire(1), qui se manifeste tantôt par des activités phagocytaires, tantôt, mais plus rarement, par des propriétés bactéricides ou antitoxiques. — Il est aisé, dans nombre de cas, de perfectionner et ces activités et ces propriétés; il convient d'en appeler à l'immunisation.

Deux grandes thérapeutiques, en effet, permettent l'intervention au cours des infections : la thérapeutique préventive qui vise l'état réfractaire la thérapeutique curative qui s'adresse à la maladie en évolution. — Quant à l'immunité, elle peut être naturelle ou acquise : dans le premier cas, c'est la nature, la race, l'hérédité, qui se sont chargées de l'organiser, en mettant en œuvre divers processus, état bactéricide, phagocytisme, insensibilité aux toxines, destruction de ces toxines, etc.; ces processus sont moins clairement connus, surtout au point de vue de leur mécanisme, que dans le cas où cette immunité est le résultat de pratiques artificielles; ces pratiques constituent des vaccinations, que des techniques spéciales permettent de réaliser. Quelquefois, c'est l'infection qui, par une atteinte légère, localisée, vient empêcher le retour du mal. — Toutes les pyrexies, il s'en faut, ne vaccinent pas, malgré la multiplicité des procédés capables d'atteindre ce but; dans les laboratoires, on arrive à créer la résistance contre l'érysipèle, contre la pneumonie, etc., c'est-à-dire contre les maladies qui, du moins chez l'homme, récidivent.

Cette résistance à un virus peut venir d'un virus distinct; l'histoire de la

(1) L'hérédité n'est pas étrangère à cet état réfractaire; on peut en dire autant des parasites qui sont nos commensaux; l'infection non seulement prévient, mais guérit; Spronck a insisté sur ce point, surtout au sujet de la curation des néoplasmes.

vaccine l'atteste depuis longtemps, en dépit des tentatives toujours impuissantes à convaincre et toujours renaissantes, poursuivies dans le but de démontrer son identité avec la variole, tentatives reprises par Fischer, Eternod et Haccius; ces auteurs, disons-le incidemment, prétendent réussir grâce au passage par le bœuf; en revanche, on doit des essais contraires à Dupuis et Juhel-Renoy, à Pourquier et Ducamp, etc., qui sont arrivés aux conclusions de la commission lyonnaise. — Les expériences de Zagari conduisent également à cette donnée d'un germe capable de vacciner contre un germe différent; de même les travaux de Cesaris-Demel, d'Orlandi, de Sobernheim, de Szekely, de Szana, etc., prouvent que le Proteus vulgaris ou le bacille d'Éberth s'opposent aux actions de la virgule cholérique. De son côté, le professeur Bouchard a observé que les lapins, rendus résistants au bacille pyocyanique, sont aussi réfractaires au streptocoque; il avait prévu ce résultat, en se basant sur les attributs du sérum des vaccinés contre le microbe du pus bleu, sérum germicide pour les deux bactéries en question(1).

En matière de vaccins, les uns sont des cultures employées après atténuation; d'autres sont des germes utilisés en pleine activité, sans que par aucune technique on ait cherché à affaiblir leur virulence; toutefois, leur pénétration est précédée, accompagnée, suivie de phénomènes spéciaux. — Si un virus provoque à volonté une maladie bénigne, cela peut tenir à ce que, par un artifice d'inoculation, on a créé une infection locale, avant l'apparition de l'infection générale; la chose s'observe pour la variole, pour le charbon, suivant Mme O. Metchnikoff; cela peut tenir encore à ce qu'on a limité le mal, comme le fait parfois la révulsion, sur un organe dépourvu d'importance physiologique; telles la péripneumonie épizootique, la clavelée, si on pratique la contamination dans le tissu de la queue, le prouvent. Pour ces maladies, cette bénignité s'obtient, grâce au soin qu'on a pris de restreindre le développement du germe. Si, au contraire, la dissémination avait pu se réaliser d'emblée, si le contage avait été injecté dans les veines, on aurait eu ou une péripneumonie, avec sa gravité, ou une clavelée intense(2), mais non un phlegmon gangreneux guérissable; on aurait eu une éruption généralisée, plus terrible que l'affection naturelle; de même la variole fœtale, la syphilis congénitale sont plus redoutables que ces fléaux développés chez l'adulte, dans les conditions ordinaires de la contagion. — Lorsqu'il s'agit de ces virus, tout ce qui contribue à leur diffusion rapide assombrit le pronostic; tout ce qui les circonscrit le rend moins sévère, sans diminuer l'immunité conférée.

On dit alors que, pendant cette affection restreinte, il y a eu imprégnation de l'économie; cette métaphore qui se trouve être juste a été créée par divination. Il y a, dans ces mots, une théorie restée vague, incertaine, dans l'esprit de ceux qui l'ont ainsi exprimée, théorie cependant vraie, peu discutée. Ce n'est pas la maladie locale qui vaccine; c'est bien, en effet, cette imprégnation de l'économie entière.

Lorsque Pasteur inocule le choléra des poules atténué, il produit, au lieu de la septicémie mortelle, une lésion limitée qui ne tue pas; de plus, l'animal

(1) Phisalix et Bertrand ont utilisé le sang du hérisson, qui passe pour posséder une immunité naturelle due à des moyens mécaniques ou chimiques, pour vacciner contre le venin de la vipère; ils ont chauffé ce sang à 58 degrés, pour le priver d'une part de sa toxicité, en lui gardant son action préservatrice (*Société de biologie*, 27 juillet 1895).

(2) Des recherches inédites de Duclert éclaireront ce qui a trait à la clavelée.

est immunisé; or, on ne peut pas affirmer que l'immunité soit due à cette lésion. — Quand Charrin dépose chez le cobaye la culture du bacille pyocyanique, il provoque aussi une modification circonscrite qui rend le sujet réfractaire. Mais, en injectant à un lapin ce même bacille, également dans le derme, à la condition de ne pas utiliser un trop fort volume, on ne crée pas de changement appréciable grossièrement; pourtant, on a engendré la résistance. Ce n'est donc point, forcément, par ces lésions que certains virus confèrent l'immunité, d'autant que le charbon, par exemple, tue, malgré l'œdème.

Il est possible d'interpréter cette immunité, qui dépend nécessairement d'une action générale, en disant que l'inoculation dans le tissu cellulaire n'est, en somme, qu'une inoculation intra-veineuse, tentée indirectement, lentement, par degrés, à plus petites doses; il est permis de supposer que les microbes déposés dans ce tissu peuvent y pulluler, y causer des modifications, tandis que quelques-uns d'entre eux s'engagent dans les voies lymphatiques, arrivent dans le sang, fait rare à l'état normal, suivant Ettlinger, Sitman, Beco, Barlow, etc.; ils se répandent partout, devenant ainsi capables d'impressionner l'économie; dès lors, il faut attribuer à ces microbes migrateurs la vaccination.

Du reste, on peut faire valoir au sujet de cette doctrine une autre conception. — On injecte indifféremment sous la peau ou dans les vaisseaux la culture filtrée, débarrassée de germes, et l'animal devient réfractaire aussi bien que par l'inoculation sous-cutanée suivie ou non de lésions, qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas passage de rares bacilles dans la circulation. Au cours des maladies où l'expérimentation a pu être poussée jusqu'à ce point, ce qui vaccine ce n'est donc pas la substitution d'une affection locale à une pyrexie générale; ce n'est pas davantage la distribution restreinte de parasites discrets répandus dans l'organisme; c'est la production d'une matière soluble préservatrice, fabriquée par les bactéries là où elles se rencontrent, dans un foyer très localisé ou dans les vaisseaux; cette matière, en raison de sa solubilité, est emportée; elle va imprégner l'ensemble des cellules. C'est ce qui se passe probablement à propos de la péripneumonie inoculée au bœuf au niveau de la queue, organe qu'on peut ensuite couper, imitant de plus ou moins près les procédés des Boschimans.

La théorie est claire, légitime, pour quelques infections seulement, dont, comme l'expérience le prouve, le micro-organisme fabrique une substance vaccinante; ce n'est que par analogie, par extension, qu'il est peut-être permis d'appliquer cette doctrine à cette péripneumonie. Dans cette hypothèse on serait autorisé à dire que l'imprégnation en question a été suffisante pour cette péripneumonie; en effet, le phlegmon gangreneux de l'extrémité caudale une fois guéri, le bœuf s'est trouvé désormais à l'abri de cette affection contagieuse; en tout cas, ce phlegmon gangreneux n'est là, dans cette maladie, qu'un accident accessoire plus ou moins inoffensif. Ce qui est essentiel, salutaire, c'est la vie de l'agent pathogène soit dans une région circonscrite, soit dans des points très nombreux, épars dans l'organisme; c'est principalement la dissémination des produits de sécrétion de cet agent. — La même chose se passe, avec des différences de qualité comme d'intensité, pour la maladie vraie; fixé dans un tissu, dans un viscère, le bacille envoie en quelque sorte de cette zone dans les diverses parties de l'économie, les poisons qu'il engendre; c'est là qu'il importe de l'atteindre; aussi quel que soit l'avenir des sérums, il ne faut pas oublier les traitements locaux.

Il est donc possible, en usant de certains virus, d'obtenir des atteintes légères,

qui cependant confèrent l'immunité. Parfois, on réalise cette diminution dans la gravité, en s'opposant à la rapide dissémination des germes; parfois, quelques agents, introduits dans le sang, ne provoquent pas d'accidents, tandis que, déposés au sein du tissu conjonctif, sous la peau, ils font naître l'infection complète; dans les veines, ils créent l'état de résistance. Chauveau a démontré le fait pour la gangrène gazeuse; Arloing, Cornevin et Thomas, pour le charbon symptomatique; cette donnée découle encore des expériences de Galtier sur l'injection intra-vasculaire du virus rabique chez les Ruminants; elle dérive également de divers travaux plus récents.

Pour expliquer l'immunité conférée à l'égard de cette gangrène gazeuse ou de ce charbon symptomatique, on a invoqué l'imprégnation par les corps issus de la vie des microbes. — On sait, à propos du vibrion septique, grâce à Roux et Chamberland, que ce bacille sécrète une matière vaccinale; aussi, quand on fait pénétrer dans les veines et le bacille et son produit, la vaccination peut s'opérer grâce à ce produit soluble. Ici se voit à nouveau le rôle de la porte d'entrée, car, si pour réaliser l'état réfractaire on dépose ce principe dans le péritoine, il faut user de quantités considérables, jusqu'au tiers du poids de l'animal en trois fois, tandis qu'il suffit d'inoculer une faible dose dans la circulation.

Quand il s'agit des expériences consistant à créer l'immunité par l'injection intra-veineuse de peu de virus, peut-être est-il possible d'invoquer uniquement le petit volume de ce virus introduit avec les microbes; peut-être aussi les micro-organismes, incapables de vivre dans le sang, après s'être répandus dans les poumons, le foie, la rate, les lymphatiques, la moelle des os, les endothéliums vasculaires, ont-ils continué leurs sécrétions, avant d'être saisis, détruits par les phagocytes [1]? Ces sécrétions ont suffisamment augmenté la quantité du vaccin qu'on a fait pénétrer au début; la résistance s'en est suivie : en dehors de cette hypothèse, aucune explication ne supporte la discussion.

En somme, ces vaccinations sont le plus souvent la conséquence de la dissémination dans l'économie de composés dits vaccinants; ces composés sont capables de modifier la nutrition, de conduire les cellules à fabriquer des éléments nuisibles tant pour les bactéries que pour leurs toxines.

A côté de ces vaccinations chimiques, par produits solubles, existent celles qui sont réalisées à l'aide des cultures figurées atténuées. — Conférer l'immunité par l'inoculation de ces virus atténués est une des découvertes capitales de Pasteur; modifier l'une des fonctions d'un microbe pathogène, rendre cette modification durable, transmissible par hérédité, amener ce microbe à créer une maladie légère, pourtant préservatrice, c'est là une conquête mémorable, sans conteste fille de son génie; il l'a réalisée d'abord pour le choléra des poules, puis pour le charbon. — Les modes de cette atténuation des virus sont, à dater de cette période, devenus plus nombreux.

La longue durée de la culture suffit quelquefois; on fait ainsi, à son insu, l'affaiblissement du charbon dans les laboratoires; un matin, en inoculant un bouillon vieilli, on n'obtient plus les résultats ordinaires. C'est, du reste, par l'injection d'anciennes cultures du choléra des poules, que Pasteur s'est aperçu qu'il conférait l'immunité aux animaux.

(1) Cette destruction par les cellules ou les humeurs se réalise inégalement; elle s'opère activement pour des raisons spéciales, dans la zone entéro-hépatique (Voy. *Arch. de phys.*, avril 1895).

Un second procédé utilise la chaleur. — Peut-être Toussaint a-t-il fabriqué un vaccin grâce à cet élément, quand il a cru tuer la bactéridie, en portant à 56 degrés le sang charbonneux; on sait qu'il commettait une erreur, les spores résistant à ce chauffage. — Pasteur, en maintenant ce germe à 43,5, 44°,5, pendant plusieurs jours, détruit les filaments; il s'oppose à la formation de ces spores; à 42, 43 degrés, il a respecté la vie de cette bactéridie; il a, en retour, affaibli sa virulence.

Dans d'autres cas, on s'est servi de l'oxygène; l'agent du charbon perd une partie de son activité, lorsque Chauveau le soumet à ce gaz, sous une pression de 8 atmosphères.

La lumière seule, en dehors de la chaleur, de l'oxygène, de la pression, a permis à Arloing d'atteindre le but; toutefois, d'après Wesbrook, si une couche de liquide un peu épaisse entoure les germes, cette influence diminue, devient nulle.

La dessiccation, l'action un peu prolongée des antiseptiques, du bichromate de potasse, par exemple, font fléchir l'énergie bactérienne; il en est ainsi, dans des conditions spéciales, du passage d'un virus d'une espèce à une autre (¹); ce passage exalte parfois la virulence, mais peut aussi l'abaisser (²), etc.

Il est aisé de prouver que l'âge, que des agents physiques, chimiques, peut-être dynamiques, surtout en invoquant l'action des ondes électriques dans les expériences de Danilewski, etc., font fléchir l'activité de nutrition, de pullulation, de sécrétion, de fonctionnement, de virulence; on peut abaisser la production des pigments, des diastases, des éléments gazeux ou autres, etc., on peut montrer qu'entre la vitalité parfaite et la mort, pour ces microbes, comme pour tous les êtres vivants, il y a une infinité de degrés. — Ces oscillations expliquent, en partie, la diversité des symptômes, des lésions, les différences de pronostic, de siège, de forme, etc., qui distinguent entre elles les affections causées par un même parasite (³).

C'est par les uns ou les autres de ces multiples moyens qu'on a créé les vaccins du choléra des poules, des deux charbons, du rouget des porcs, de la pneumo-entérite, etc.; la rage mérite une place à part. — Pour conférer la résistance à l'aide de ces techniques, il faut souvent tenter des inoculations répétées, user de produits à énergie graduellement croissante.

L'effet de ces vaccinations par les bactéries, dont on a amoindri l'activité, consiste d'abord à provoquer une maladie peu intense, non mortelle, mais en somme une maladie, avec les chances plus ou moins défavorables que peuvent avoir, dans un avenir très rapproché ou très éloigné, la plupart des fièvres virulentes. Lorsqu'il s'agit des bœufs, des moutons, auxquels on ne cherche pas à assurer une longue survie, qu'on veut empêcher de mourir avant un terme fixé tout en se proposant de les tuer à une échéance peu lointaine, ces complications tardives, possibles, sont indifférentes. Il n'en est pas de même pour l'homme; d'ailleurs, sauf pour la rage dont l'histoire est spéciale, on ne lui a point encore appliqué cette prophylaxie à l'endroit de ces virus atténués. Si pareille tentation survenait, on ferait sagement de relire, au moment de passer à la pratique, les

(¹) L'ozone, grâce à des procédés particuliers (contact intime, divisibilité extrême, ou, peut-être état chimique spécial, principes adjuvants), contrairement à une série de données, paraît capable d'atténuer et les bactéries et leurs sécrétions.

(²) Voy. Rodet, Les Vaccins.

(³) Voy. Charrin, Les Atténuations, *Sem. méd.*, juillet 1894. — *Id.* Dictionnaire de Physiologie, article Atténuations, par Charrin. — Voy. aussi Rodet.

détails d'expériences rapportées par Bouchard; ces expériences donneraient à réfléchir, dans le cas où ce genre de vaccination viendrait à être proposé pour notre espèce.

Du reste, il ne serait pas hors de propos de s'élever contre les abus de cette tendance à faire pénétrer dans les tissus des liquides, dont la constitution, dont une foule de propriétés nous échappent; les excès n'ont jamais rien valu; certaines expériences longtemps poursuivies, même à propos des meilleurs procédés, commandent la prudence. Qu'on aille de l'avant, quand le danger est là, c'est fort bien; mais, qu'on injecte à tort et à travers dans les cas les plus bénins; voilà ce que l'état de la science n'autorise pas.

Néanmoins, ces vaccins chimiques, en dépit de quelques inconvénients, sont plus en faveur que les figurés; ils sont toujours préférables à ceux qui exigent la présence des germes, car ces germes fournissent des poisons plus difficiles à doser. — On sait qu'on a pu, grâce aux matières sécrétées par les microbes, conférer l'immunité, surtout dans les laboratoires, contre les agents qui causent la maladie pyocyanique, la gangrène gazeuse, le charbon symptomatique, le choléra des porcs, le sang de rate, la fièvre typhoïde, la rage, le rouget, la diphtérie, le tétanos, le choléra indien, la grippe, les affections à streptocoque, à pneumocoque, etc. Pour les bacilles du côlon, de la morve, de la tuberculose, pour le vibrion avicide, pour certains staphylocoques, etc., la chose est plus douteuse (¹).

Quelques infections ne rentrent pas dans cette catégorie; elles n'ont pas de toxines immunisantes; il y a là des questions de technique à élucider pour obtenir la formation constante d'antitoxines : l'avenir résoudra ces difficultés.

En résumé, on accroît la résistance, en inoculant une maladie distincte de celle contre laquelle on cherche à prémunir; la vaccine et la variole, du moins d'après Chauveau, Dupuis, Juhel-Renoy, Pourquier, Ducamp, etc., les expériences de Zagari, celles de Cesaris-Demel, d'Orlandi, de Szekely, de Szana, de Sobernheim, etc., les recherches de bactériothérapie, pour une part, prouvent le bien fondé de cette affirmation. L'immunité se crée également en utilisant le germe du mal que l'on veut combattre; il est même possible d'inoculer le virus en activité, de l'obliger à donner une affection légère, en changeant par un artifice la voie habituelle d'introduction, ou parfois en usant de doses infimes, successives, comme l'a tenté Reichel, qui prétend vacciner à l'égard des staphylocoques, contrairement à l'opinion de Rodet et Courmont, etc.; toutefois, on emploie plus fréquemment soit un virus atténué, soit des vaccins chimiques, dépourvus de vie. Il est, en outre, permis de rendre réfractaires avec des produits qui ne sont nullement microbiens; nous avons rappelé en temps et lieu les effets de la neurine, de l'eau oxygénée, du trichlorure d'iode; avec les sels de cuivre, de quinine, d'arsenic, etc., on a fait des tentatives de cet ordre; plus récemment, Fraser, Phisalix ont vanté la bile, la tyrosine, etc., à titre d'agents anti-venimeux; chaque jour on indique les attributs d'un nouveau tissu, d'un nouveau produit! Du moment où la plupart de ces états réfractaires sont dus à des changements nutritifs, conséquences

(¹) Les principales maladies qui ont des vaccins figurés sont le charbon bactéridien, le charbon symptomatique, le rouget, le choléra des poules; à l'exemple de Putcarin et Veresco, etc., on peut atténuer leur activité par la chaleur. — On pourrait théoriquement citer tous les virus; beaucoup ont aussi des vaccins solubles; au point de vue des applications à l'homme, signalons la rage, la diphtérie, la peste, quelques septicémies, le choléra, dont Ferran, Macraé, Haffkine, etc., ont poursuivi la vaccination.

du passage de composés chimiques bactériens, pourquoi d'autres composés ne conduiraient-ils pas à des résultats analogues?

Quant aux effets des principes bactéricides ou antitoxiques utilisés directement, l'étude magistrale du professeur Bouchard, l'observation, etc., tendent à les ranger plutôt au rang des moyens curateurs, au rang des moyens permettant de guérir, plutôt que parmi ceux qui préviennent, qui font de la prophylaxie(1); nous avons vu dans quelle mesure, en dehors de la stimulation cellulaire, interviennent les antagonismes physiologiques : ralentissement d'un cœur accéléré, abaissement d'une température élevée, relèvement de la diurèse, etc.

A côté de ces vaccinations, à côté de la thérapeutique préventive, existe la thérapeutique curative. — On ne se soumettra pas volontiers à ces immunisations, quand on sait qu'on possède beaucoup de chances pour ne pas contracter l'infection contre laquelle on veut vous prémunir; d'autre part, est-on complètement sûr que ces vaccins soient toujours absolument dépourvus d'inconvénients?

Qu'on veuille bien considérer qu'ils sont ou figurés ou solubles. S'ils sont figurés, les germes, que ce soient ceux de la même pyrexie ou d'une autre, pourront se trouver par trop atténués; dès lors, ils seront dépourvus d'action utile; ils pourront aussi être trop virulents; dans ce cas ils seront sans doute capables de sécréter des substances vaccinales, mais également, dans quelque mesure, des substances toxiques. — Si ces vaccins sont solubles, on remarquera que, dans l'état actuel de notre technique, ils comportent des impuretés, quelquefois des éléments nuisibles mélangés aux bienfaisants; à la longue, dans des cas exceptionnels mais indéniables, les réfractaires dépérissent, surtout si la dose a été trop forte, etc.; ces réserves cependant ne doivent point masquer les bienfaits de ces méthodes prophylactiques.

A l'heure présente, on commence à entrevoir la multiplicité des sécrétions d'une seule bactérie; on commence à penser qu'il n'y a pas parallélisme parfait, constant, entre ce qui crée l'immunité et ce qui tue; les chercheurs sont portés à croire qu'il existe, pour un microbe unique, plusieurs matières d'inégale importance, propres à causer tantôt des accroissements de résistance, tantôt des accidents, soit par action directe, soit en amenant les tissus à engendrer des diastases morbifiques, opinion que de Croly, Marie, Brunner, etc., ont combattue à l'aide d'expériences importantes.

La mise en évidence des principes favorables, le jour où il a été démontré que les produits solubles injectés aux animaux provoquent la naissance de l'immunité, devait amener les expérimentateurs à se demander si quelques-uns de ces produits n'étaient pas doués d'une vertu thérapeutique directe, curative. Entrant le premier dans cette voie, le professeur Bouchard, après avoir inoculé à des lapins le virus pyocyanique, s'est efforcé de s'opposer à son développement, en introduisant les toxines stérilisées du bacille du pus bleu. Malheureusement, loin de réussir, ce savant a observé que les sujets traités succombent plus vite que ceux qui sont simplement inoculés; en revanche, il a découvert, d'une part, l'existence de corps favorisant l'infection, d'autre part, cette donnée, à savoir que l'immunité exige plusieurs jours pour se constituer.

Il faut, toutefois, reconnaître qu'en s'adressant à ces toxines pyocyaniques,

(1) Pour les autres effets de ces corps, voy. Thèse de Desgrez (Paris, 1895). — Action des sérums sur la composition de l'urine. — Voy. Meyer (*Soc de biol.*, juin 1895). — Action des sérums sur les infections.

on a pu aboutir, dans quelques circonstances, à des résultats plus heureux; nous faisons allusion aux exemples de bactériothérapie dont nous avons eu à parler. En dehors des tentatives opérées pour combattre la tuberculose par le Bacterium termo, des bacilloses locales, le lupus, la diphtérie, les néoplasmes, par l'érysipèle, par le streptocoque ou ses toxines, suivant Solles, Batchinsky, Coley, Spronck, etc., il est certain que des auteurs déjà nombreux, Bouchard, Pavlowsky, Emmerich, Freudenreich, Cartwright Wood et Woodhead, Zagari, Büchner, Blagovestchensky, etc., se sont opposés, dans une mesure variable, à l'évolution de la bactéridie, en se servant de différents virus; leurs expériences ont mis en évidence que les divers microbes utilisés pour lutter contre cette bactéridie agissaient en partie à l'aide de leurs produits. — Poussant plus loin l'analyse, Charrin et Guignard ont prouvé que le bacille pyocyanique engendre des principes multiples, capables, en dehors de la phagocytose, d'influencer les germes charbonneux; parmi ces principes, les uns, des albumines, sont précipités par l'alcool, par la chaleur, comme l'avait vu le professeur Bouchard; d'autres, les plus actifs, sont solubles dans cet alcool; il en est enfin de volatils. Or, pour arrêter, au cours de sa pullulation, l'agent du sang de rate, il faut mettre, dans le ballon, plus de substances séparées par la distillation que de substances stables.

On peut rapprocher de ces faits les antagonismes morbides, ceux de la malaria, de la phtisie, de la fièvre typhoïde, etc., antagonismes aujourd'hui peu admis, en dépit de l'exemple encore discuté de la variole et de la vaccine; on peut également citer les données dues à Kostiurine, Krainsky, Chelmonski, auteurs qui ont signalé les effets favorables des injections de substances putrides stérilisées au cours des infections, etc.

A diverses reprises, même récemment, on s'est efforcé de faire disparaître, à l'exemple de Spronck, les tumeurs malignes, en inoculant le streptocoque ou en injectant ses produits; Coley a obtenu des résultats pour le sarcome; on a fait usage de ces procédés pour des altérations lupiques (1); les publications se multiplient sans apporter une solution définitive.

Par malheur, on doit ajouter que la quantité, que la qualité de ces produits bacillaires varient souvent d'une culture à l'autre; cela dépend du bouillon; cela dépend de la vitalité des germes, etc. En outre, les matières bactériennes stérilisées renferment, on le sait mieux aujourd'hui, à côté de corps salutaires, des éléments plus ou moins opposés, plus ou moins toxiques; si on arrive à dissocier suffisamment ces composés, on parviendra, peut-être, à ne faire usage que des principes capables de rendre service; on séparera, par exemple, des sécrétions vaso-constrictives, les substances dilatatrices, qui préparent aux sucs, aux œdèmes microbicides autant qu'aux phagocytes, une porte de sortie facile : les conceptions, les expériences de Bouchard mettent, en effet, hors de doute l'existence de ces deux ordres de matières vaso-motrices.

Il est, d'ailleurs, juste d'avouer qu'une pâle lumière commence à éclairer ces questions, à montrer qu'il est des toxines qui ne sont que nuisibles, tandis que d'autres se montrent, à la fois, nuisibles et utiles; quelques-unes créent, par leur passage, par leur séjour dans l'économie, l'état réfractaire, à des doses tellement minimes, qu'aucun inconvénient ne paraît en résulter. — Quoi qu'il en soit, il importe plus que jamais, avant de mettre en œuvre de pareils pro-

(1) Chez les végétaux existent des productions locales. Voy. art. Vuillemin, t. I, Analogies et différences avec pathologie animale (lésions de nutrition; protoplasma; irritabilité, etc.).

cédés, d'asseoir le diagnostic sur des bases inébranlables; il convient de recourir à la séméiologie, à l'étude des symptômes, des lésions, de la marche, de l'évolution; il faut s'adresser aux examens des excreta, des urines, de l'expectoration, des fèces, de la sueur, des substances morbides, à la culture, à l'inoculation, aux injections de tuberculine, de malléine[1], etc., pour ne pas s'exposer à favoriser l'évolution d'un germe; ces injections déterminent les phénomènes dits de réaction par des mécanismes connus ou ignorés, par addition des toxines dans le point malade, par irritation, par effets vaso-moteurs, etc.,

Aux données déjà indiquées, mettant en évidence le pouvoir atténuateur du bacille du pus bleu ou de ses produits solubles vis-à-vis de la bactéridie, à ces faits d'affaiblissement du sang de rate par l'usage de ces principes bacillaires, il est possible d'en ajouter d'autres. C'est ainsi que, plus récemment, Rumpf, à Hambourg, Kraus, Presser, à Vienne, etc., ont utilisé ces mêmes substances pour traiter les malades atteints de fièvre typhoïde; ils paraissent avoir obtenu des résultats relativement satisfaisants sur l'animal d'abord, sur l'homme ensuite; toutefois, il existe actuellement trop peu d'observations pour qu'il soit possible de formuler un jugement. C'est également à Vienne que ces substances nées de l'évolution du bacille pyocyanique ont été prônées à titre de principes propres à améliorer la mélancolie, diverses manifestations d'ordre psychique : peut-être s'est-on basé sur cette idée que ces produits, éminemment vaso-constricteurs, peuvent s'opposer à des congestions trop intenses.

Ce sont, en tout cas, ces attributs vaso-constricteurs qui ont conduit le professeur Bouchard, qui m'ont conduit avec lui, à injecter ces produits en vue de combattre des hémorragies, en particulier des hémoptysies dépendant de foyers d'hyperémie. Je ne sais si les conceptions théoriques, si cette notion de la formation d'un caillot qui favorisé par le rétrécissement vasculaire obstrue la voie de sortie du sang, quand le spasme prend fin, je ne sais si ces hypothèses correspondent à des réalités, mais ce que je sais, c'est que chez 17 malades j'ai eu recours avec succès à ce procédé; or, chez 8 d'entre eux, l'ergotine, la glace, les révulsifs, etc., avaient échoué. — La tuberculine, la malléine, elles aussi sécrétions bacillaires, ont donné plus d'espérances que de réalités, en matière de thérapeutique.

Je me borne à signaler les tentatives heureuses que j'ai poursuivies pour relever la pression des tuberculeux ou des typhiques convalescents, toujours en mettant en jeu les sécrétions du microbe du pus bleu; en agissant de la sorte, on est utile à la nutrition, aux échanges intimes; on peut spécialement éviter des hémorragies, dont ces abaissements sont l'avant-coureur; d'ailleurs, supprimer un trouble purement fonctionnel a son utilité. — Indiquons la possibilité d'associer des sécrétions variées, celles des saprophytes, celles des agents virulents.

Les composés bactéricides ou antitoxiques interviennent principalement d'une façon curative, plutôt que préventive; il convient donc de les ranger parmi les moyens thérapeutiques d'origine microbienne; on les a utilisés dans la tubercu-

[1] Ces corps sont, aujourd'hui, utilisés à peu près exclusivement pour faire le diagnostic. A cet égard, depuis Koch, Kalning, Helmann, Nocard, etc., les publications sont sans nombre. — Avec le professeur Bouchard, j'ai formulé des réserves, en dépit du travail de Bonome, sur la spécificité de ces phénomènes; Arloing, sur ce sujet, a fourni d'intéressants détails.

lose, le tétanos, la pneumonie, la morve, les infections à streptocoque, à bacterium coli, plus encore dans la diphtérie, etc. — A coup sûr, ils ne dérivent pas directement, uniquement, des infiniment petits; ils découlent, on le sait, de la vie des cellules, mais d'une vie modifiée par ces bactéries ou leurs toxines; ils se rattachent indirectement aux produits bactériens.

C'est à Richet et à Héricourt que revient l'honneur[1] d'avoir préconisé cette méthode du traitement par le sang des réfractaires; ils l'ont fait pour une septicémie, essayé pour la tuberculose, puis tenté pour la syphilis, le cancer, etc. Le professeur Bouchard, dans cet ordre d'idées, a le premier établi que la sérothérapie peut remplacer l'hématothérapie. Delbet a employé le contenu vasculaire en bloc, en empêchant la coagulation grâce au procédé d'Arthus; si les cellules, si les leucocytes sécrètent ou renferment, comme on le prétend, des composés salutaires, cette manière d'agir est susceptible d'avoir quelque avantage, bien que Dzergowsky soutienne que les antitoxines se trouvent presque exclusivement dans les plasmas; reste, d'ailleurs, à savoir si le contact de ces oxalates n'altère pas ces composés; l'expérience apprend que de nombreux principes les détériorent. — Hankin a vanté les attributs des globulines, des protéines défensives; toutefois, c'est Behring qui, avec l'aide de Kitasato, a révélé la portée, le mécanisme du phénomène.

Les résultats obtenus pour la diphtérie réclament des détails; après Behring[2], après Aronsohn, après Wassermann, après Erlich, après Kossel, après Roux[3], dans les hôpitaux d'enfants, à Paris ou ailleurs, de nombreux médecins ont injecté préventivement du sérum à un bon nombre de sujets, qui, en général, n'ont pas contracté la maladie.

Vouloir rapporter ici toutes les statistiques publiées sur la sérothérapie de la diphtérie serait sans grand profit nous condamner à des longueurs considérables; d'une façon générale, du reste, ces statistiques sont favorables à la méthode; la question des accidents rapides ou tardifs est au second plan. — Quant à préciser la chute exacte de la mortalité, c'est chose difficile; d'elle-même cette mortalité, suivant Guiraud, a fléchi; on met en œuvre des soins secondaires; grâce au microscope on tient compte de cas légers jadis exclus : quoi qu'il en soit, le procédé avec raison est entré dans la pratique. — Dans le tétanos, l'insuccès serait dû à l'arrivée tardive de l'antitoxine, à une heure où le bulbe est pris, ou bien à cette particularité qui veut que ce corps ne puisse être actif dans le névraxe, là où, d'après Blumenthal, il y a le plus de toxine; l'injection intra-cérébrale de Roux et Bordet est à la veille de résoudre le problème.

Il est juste également de rappeler ici les essais si curieux faits par Smirnow, sous la direction du professeur Nencki, de Saint-Pétersbourg; il soumet un bouillon de diphtérie, bouillon très actif, à un courant continu de 100 à 120 milliampères; en dix-huit heures d'électrolyse ce bouillon devient capable de guérir un lapin inoculé avec le bacille de Löffler depuis près d'une journée. Voilà une action antitoxique produite sans l'intervention des tissus! J'avoue ne

(1) Voy. pages 302 et suivantes, une partie des notions concernant la sérothérapie. — Voy. *Arch. de Méd.*, août 1895, etc., etc. — Je dois signaler ici les essais inédits du professeur Bouchard, qui utilise le sérum d'animaux immunisés par les urines des infectés; peu importe l'agent; s'il y a pyrexie, il y a pullulation, sécrétions, passage de ces sécrétions dans ces urines. Il a procédé de la sorte pour toutes les infections, même pour des affections non microbiennes; il a eu quelques succès, spécialement dans la pneunomie, etc.

(2) Behring, Zur Diphtherie. Immunisirungsfrage. *Deutsche med. Wochenschr.*, n° 46, p. 865.

(3) Roux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 644.

pas admettre aisément ces résultats, bien qu'on m'ait à tort attribué des expériences favorables à cette conception.

Il est bon, en présence de tous ces essais, de méditer le magistral mémoire du professeur Bouchard sur les prétendues vaccinations par le sang; ce mémoire met en évidence le mécanisme de ces actions[1]; il montre qu'il s'agit là de curation, non de prophylaxie; l'effet préventif est en tout cas des plus courts; la substance introduite, substance créée chez l'animal réfractaire par les tissus, se détruit, sans s'éliminer, sans se reproduire; au bout de 20, de 50, de 90 jours, etc., elle n'agit plus. Ces connaissances sont d'autant plus nécessaires que ces procédés s'étendent, à la suite des travaux de Charrin, Roger, Marmorek, Richet, Hericourt, Pottevin[2], Moucton, Copeman, Béclère, Saint-Yves Ménard, Lorenz, Maragliano, etc., travaux relatifs à la fièvre puerpérale, à l'érysipèle, au cancer, aux tuberculoses locales, aux maladies à staphylocoques, au rhumatisme[3], à la vaccine[4], à la variole, au rouget, à la phtisie; Widal, Wright, Semple, et surtout Chantemesse qui a obtenu le premier un sérum antitoxique, ont appliqué cette méthode à la dothiénentérie; Sclavo, Marchoux, au charbon; Denys et Leclef qui ont vanté le sérum polyvalent, agissant sur plusieurs streptocoques, à des septicémies; Chenot, Picq, à la morve; Carasquilla, à la lèpre; Ransom, au choléra; Gabritchewsky, au typhus récurrent; de Nittis, à la protéobacillose; Yersin, Kitasato, à la peste, etc. Il faudrait ajouter les affections à pneumocoque, à bacterium coli, la scarlatine, le hog-choléra, la septicémie aviaire, la clavelée, la maladie des chiens, la syphilis, la rage, la rougeole, l'aliénation mentale, les intoxications : peptones, alcaloïdes, alcool, venins, toxalbumines, abrine, ricine, matières inorganiques, muscarine, phalline, cantharide, etc. Mais, à quoi bon prétendre dresser une liste complète! Demain, grâce aux recherches sur la peste, la fièvre jaune, etc., elle cesserait de l'être.

Le professeur Bouchard, supposant que les sécrétions spéciales d'une cellule pathogène, quelle que soit cette cellule bactérienne ou organique, se trouvent souvent dans les urines d'une personne atteinte du mal engendré par cette cellule, a tenté une série d'immunisations à l'aide de ces urines, soit à propos d'infections, soit à propos de différentes maladies; il a utilisé le sérum des animaux ainsi préparés pour combattre l'évolution des affections identiques à celles des sujets qui avaient fourni ces urines: pneumonie, fièvres éruptives, vaccine, érysipèle, ictère, affections non bactériennes, maladie d'Addison, ataxie, etc.

Ces sérums, en dépit du mode de préparation, paraissent parfois posséder des attributs toxiques, dus probablement pour une bonne part, d'après divers auteurs, aux globulines, sûrement à des albuminoïdes; ce sont sans doute ces corps qui occasionnent les désordres signalés, érythèmes, anuries, fièvre,

(1) Paris, 1890.

(2) Recherches de Pottevin, Charrin, Broca, sur le traitement de tuberculoses locales cutanées par le sérum de chiens atteint de bacillose limitée, atténuée. — A dire vrai, dans la peau, le bacille de Koch ne paraît pas trouver un milieu aussi favorable que dans le poumon; à ce niveau on évite mieux les associations microbiennes nombreuses, capables de le favoriser; on l'atteint plus directement (*Soc. de biol.*, 27 juillet 1895).

(3) Recherches inédites de Charrin faites dans le service du professeur Bouchard sur le traitement du rhumatisme chronique par le sérum de chiens ayant reçu de l'albus affaibli ou ses sécrétions.

(4) Communication orale de Saint-Yves Ménard et Béclère. — Maragliano, Congrès de Bordeaux. — Deuxième tuberculine de Koch. — Sérum des pleurésies bacillaires. — Beinarowitch, pour la peste, combine sérum et microbe.

arthropathies, hémorragies, entérites, albuminuries, accidents nerveux, troubles des échanges, peut-être même altérations anatomiques du sang, du rein, de divers tissus, etc.; il n'est que juste d'ajouter que ces accidents sont en général dépourvus de gravité, que les inconvénients sérieux sont plutôt du domaine expérimental, lorsqu'on manipule des doses inconnues en clinique. Une chose est en tout cas hors de doute, c'est que ces sérums actionnent l'économie, ses divers appareils ; c'est en incitant ces appareils à réagir contre les effets des toxines, comme aussi en agissant sur la circulation, sur la pression, sur la nutrition, sur la dialyse, sur certains principes fixés sous forme de précipités, etc., que ces humeurs interviennent. — J'injecte, à un lapin, un mélange de 2 centimètres cubes de toxine diphtérique et de 1/2 de sérum d'immunisé; je recueille les urines de ce lapin; je les introduis sous la peau de 6 cobayes, en raison de 12 à 15 par animal; j'ajoute 1/5 de sérum à trois d'entre eux; je répète plusieurs fois l'expérience; je constate que ceux de ces cobayes qui reçoivent à la fois et ces urines et ce sérum résistent en général mieux que les autres qui succombent le plus souvent avec des capsules surrénales congestionnées, c'est-à-dire sous l'action de la toxine qui s'est éliminée par les reins sans avoir été détruite. L'antitoxine n'agit donc pas chimiquement, mais par l'intermédiaire de l'économie; son action sur les cellules peut se faire directement, sans système nerveux, sans sécrétion interne, d'après une expérience de Gley et Camus. — De simples solutions minéralisées, ce qu'on appelle à tort des sérums artificiels, jouissent du pouvoir de produire des effets analogues; on commence à entrevoir les raisons de ces effets salutaires, lorsqu'on songe à l'importance de ces éléments minéraux dans la structure ou l'action des ferments, d'après Bertrand!

Cette notion de l'existence, dans les tissus, dans les humeurs de l'économie, de principes capables de jouer un rôle thérapeutique, a conduit à recourir à la transfusion du sang en nature ou au sérum normal, même au sérum artificiel, aux extraits de différents organes, plus spécialement aux extraits du thymus, du corps thyroïde, des testicules, du foie, de la rate, riche en antitoxine, d'après Lépine, pour s'opposer à la marche d'une série d'infections. Kondratieff, Gramatschikoff ont étudié ces questions, indiquant des effets de relèvement, phénomènes souvent passagers. Frantzias signale comme remède de la rage la bile des rabiques; Frazer, Phisalix ont utilisé ce produit normal contre les venins.

Somme toute, les bénéfices retirés de ces procédés, jusqu'à ce jour, sont peut-être suffisamment démonstratifs; toutefois, leur portée est restreinte. Mais il semble bien qu'il s'agisse là, suivant la conception du professeur Bouchard et d'après des expériences que j'ai entreprises avec lui, d'une incitation à la défense [1], en particulier d'une influence nerveuse qui permet l'action des cellules de résistance ou celle des sucs protecteurs, qui empêche, dans une mesure variable, les effets des toxines; d'un autre côté, ces produits normaux sont quelque peu nuisibles aux germes ou à leurs sécrétions; il y a des différences en plus ou en moins entre leurs attributs et ceux des composés analogues empruntés aux réfractaires. — A vrai dire, il importe de voir si ces composés physiologiques, à l'exemple de ces humeurs antitoxiques, n'engendrent pas des accidents; urticaire, arthropathies, hémorragies, entérite, albuminurie, coma, délire, azoturie, amaigrissement, etc. Il faut, du reste, se montrer bien ignorant

[1] C'est un retour à la nature médicatrice. (Voy. Bouchard. *Disc. Congrès de Bordeaux*, 1895).

des propriétés toxiques des tissus ou de leurs extraits pour déclarer que ces injections sont fatalement innocentes; l'important est de connaître les doses, puis, de peser le bien et le mal.

Il n'en est pas moins intéressant de remarquer cette préoccupation constante du terrain, de la nécessité de le rendre plus solide, plus résistant; on n'oublie pas le microbe, mais, convaincu des difficultés que l'on rencontre pour l'atteindre d'une façon efficace, on songe à annuler son action, en faisant de l'économie une citadelle inattaquable, invulnérable.

Les progrès de l'heure présente conduisent à cette thérapeutique, comme ils conduisent à s'occuper tant de l'élimination des poisons par le rein, l'intestin, la peau, le poumon, que de leur destruction par le foie, par les capsules surrénales, par les tissus, comme ils conduisent à la nécessité de pousser aussi loin que possible les oxydations, les combustions, comme ils portent à consommer l'oxygène. Ces poisons bactériens s'accumulent çà et là, les uns plutôt dans le parenchyme hépatique [1], les autres dans la gangue splénique, le cerveau, etc.; ils forment, parfois, avec le protoplasma des combinaisons plus ou moins intimes.

Qui donc osera prétendre que l'étude du mécanisme des infections, de la pathogénie des symptômes ou des lésions, est inutile? Qui donc viendra soutenir qu'il convient de s'en tenir à l'observation pure, que l'expérimentation, que les acquisitions réalisées à l'aide de l'histologie, de la physiologie, de la chimie sont sans intérêt au point de vue pratique? Un médecin ne conseillera-t-il pas plus sûrement, en temps plus opportun, une saignée, s'il sait que chez certains infectés le sang, au lieu d'être un liquide nourricier [2], n'est plus qu'une dilution de poisons? Celui qui ne veut connaître que la clinique pure, dont nous sommes les premiers à proclamer la prééminence, celui qui systématiquement se refuse à entendre parler de ce qu'il appelle dédaigneusement la médecine des bêtes, celui-là se laissera arrêter par la pâleur des téguments; l'auto-intoxication atteindra ses dernières limites! Mis au courant de la multiplicité des sécrétions bacillaires, de la nature stable des unes, volatile des autres, il ne pensera pas avoir achevé son œuvre, quand il aura supprimé l'une d'elles, il saura suivant les cas s'adresser à tel ou tel émonctoire, aux poumons, au rein, au foie, etc.

Il ne faut pas être exclusif; il ne faut pas se confiner dans une seule préoccupation, malgré son excellence. C'est ainsi qu'il est juste, en dépit des soins à donner au terrain, de continuer à songer aux bactéries, de poursuivre l'étude des composés capables de les atteindre directement, dans la zone où elles fabriquent leurs toxines, et cela malgré la sérothérapie; le simple bon sens suffit à faire conserver les traitements locaux.

Mais, pour ces composés plus que pour les corps capables de faire de la prophylaxie, il semble qu'il est mieux de s'adresser au domaine non microbien. Si les matières vaccinantes, terme que nous employons pour abréger le discours sans lui donner un sens spécifique, sont rares, en dehors des sécrétions parasitaires, il n'en est point ainsi pour les antiseptiques; la plupart de ceux

[1] Ces accumulations ont leur importance, attendu qu'il est bon de savoir, suivant la toxine, quel viscère doit fonctionner, attendu qu'il est bon de savoir s'il faut pousser à l'élimination ou à la destruction. — A cet égard, les synergies des organes entrent en ligne de compte. — D'autre part, si le foie atténue le corps nocif, on se conduira autrement que s'il l'exalte, exaltation qu'il réaliserait pour la toxine de la dipthérie (Teissier, Guinard).

[2] Voy. Hayem, Le sang. — Les modifications dans les infections : fibrine; globules à protoplasma dégénéré, vacuolaire, pigmentaire, graisseux, etc., pour les blancs; les hématies plus ou moins visqueuses ou nombreuses; hématoblastes; sérum; sels; hémoglobine, etc.

que nous connaissons ne proviennent pas des bactéries. — Découvrir des principes qui, *in vitro*, en proportions réduites, gênent la pullulation des germes, allant jusqu'à les tuer, est chose facile; la difficulté est autre, lorsqu'il faut aller atteindre ces germes dans la profondeur de nos tissus, au sein de nos organes. Près du microbe, il y a la cellule, qui de son côté se montre sensible aux effets de ces antiseptiques, d'autant que ces agents sont bien souvent des poisons, bien qu'on les choisisse aussi peu toxiques qu'énergiquement bactéricides; or, cette cellule demande à être respectée au delà de toute limite. Se contenter de ne pas l'altérer plus ou moins profondément, d'empêcher sa dégénérescence, ne suffit pas; par elle-même, par ses mouvements, par ses sucs, par ses digestions, elle est chargée de lutter contre l'envahisseur, au besoin de l'anéantir. Ce n'est donc point uniquement son existence qui doit être épargnée; ce sont, en plus, ses attributs physiologiques dans leur intégralité.

Pour répondre à ces objections, il faudrait découvrir des médicaments spécifiques, trouver à nouveau des agents, tels que le mercure, le sulfate de quinine, etc.; toutefois, d'une part, il n'est pas toujours aisé de mettre la main sur des composés semblables; d'autre part, dans les affections courantes, de tous les jours, on est souvent en présence de germes ordinaires; la spécificité fréquemment fait défaut; il ne s'agit pas habituellement de ces virus issus du monde extérieur, engendrant constamment le même mal sous l'action de la même cause, un mal ne ressemblant à aucun autre, un mal à symptômes, à lésions pathognomoniques; aussi ces découvertes ne sont pas celles de chaque instant. Pourtant, il est des considérations propres à rassurer, dans quelque mesure, en prouvant que des quantités minimes d'antiseptiques rendent des services; en montrant que pour être utile il n'est pas indispensable d'aller jusqu'à la mort de l'agent pathogène; en établissant par conséquent que des proportions ayant chance de ne pas léser nos organites toucheront pourtant aux parasites.

Rappelons-nous les modifications qu'on impose aux bactéries, quand aux bouillons des parasites chromogènes on ajoute divers corps solubles ou insolubles (¹). Plusieurs de ces substances agissent d'abord sur le fonctionnement du microbe; à faible dose, elles retardent ou suppriment l'apparition des pigments; à dose plus élevée leur influence se porte sur le développement qu'elles entravent ou arrêtent; enfin, leur action peut être encore plus marquée, elles arrivent à tuer complètement le germe. Un bacille qui engendre un vert fluorescent se prête très bien à cette démonstration, quand on additionne les cultures de poids variables de naphtol. — Dans un premier tube, qui ne contient que de l'agar pur, ce bacille pullule, sécrète; dans un second, qui renferme 0,40 pour 1000 de naphtol, il se multiplie sans fournir de pigment; dans un troisième, où cette proportion de naphtol atteint 0,80, l'évolution est sensiblement nulle. — On observe aussi, sous ces influences, des changements morphologiques.

Outre ce naphtol, il existe beaucoup de principes jouissant de telles propriétés; rappelons les recherches faites par Charrin et Roger (²), avec deux sels de mercure, l'un soluble, le sublimé, l'autre insoluble, le sulfure noir. — En mettant, par litre, $0^{gr},005$ à $0^{gr},01$ de bichlorure, on ne modifie guère l'évolution du bacille pyocyanogène; des poids, variant de $0^{gr},015$ à $0^{gr},02$, ralentissent

(¹) Ch. Bouchard, Acad. des sc., 24 août 1887.
(²) Charrin et Roger, *Bull. de la Soc. de biol.*, 27 octobre 1887, chap. ii.

l'apparition de la pyocyanine; néanmoins, ce pigment est aisément constaté le troisième jour de l'expérience. Si on arrive à 0gr,05, le bouillon reste clair pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, puis il se trouble, présente une coloration blanche, opaline, qui tend par la suite à devenir jaunâtre. Au delà de cette quantité les phénomènes ne changent plus; on remarque seulement que la transparence est d'autant plus nette que le sublimé est plus abondant; si on ajoute 0gr,04, le développement a lieu quelquefois, mais difficilement; au-dessus, le milieu devient totalement stérile. A partir de 5 grammes, le sulfure empêche la sécrétion de la matière bleue.

Pour les variations de fonctions comme pour les variations de formes[1], il va sans dire que les chiffres indiqués sont sujets à de nombreux écarts; ils changent suivant la vitalité du parasite, la dose ensemencée, la température extérieure, suivant la composition du milieu; les indications citées n'ont donc qu'une valeur relative. Ce sont les oscillations dans les conditions ambiantes qui rendent plus saisissantes les atténuations, parfois les exaltations des germes, les changements de forme, les diminutions dans la fabrication des gaz, des albumines, des diastases, des nucléines, des pigments, dans les fonctions pathogènes, etc.

Ces considérations montrent qu'il est légitime, en attendant la découverte de nouveaux spécifiques, de conserver l'espoir d'agir utilement, d'autant plus que bien des tentatives ont été poursuivies dans ce sens soit avec un corps donné, soit avec plusieurs, associés de façon à augmenter leur pouvoir parasiticide, sans accroître leur puissance toxique. — Behring[2], Boer, d'autres avec eux, ont guéri des animaux diphtéritiques par l'auro-chlorure de sodium, par la naphtylamine, l'acide trichloracétique, l'acide phénique, etc.; on connaît les vertus de la quinine, du mercure, de l'iodure, du salicylate de soude, de la digitale, de la créosote, de l'arsenic, de l'iode dans la pustule maligne, du phénol dans l'érysipèle, etc.

D'autres produits, plus ou moins récemment signalés, peuvent faciliter la tâche. On a recommandé le cantharidate de potasse; divers autres composés, dans lesquels la cantharide joue un rôle, ont été vivement recommandés; tout dernièrement encore, à propos du lupus, on a vanté les effets de ce cantharidate; toutefois, c'est surtout au sujet de la tuberculose que Libreich l'a prôné : il ne semble pas que ces composés aient fait leurs preuves.

Les principes vaso-dilatateurs, comme le nitrile malonique, en laissant aisément sortir les éléments défenseurs solubles ou figurés, les substances anti-coagulantes, d'après Delezenne, combattent l'infection.

Les couleurs d'aniline ont été utilisées dans ce but. On s'est sans doute basé sur ce fait que les bactéries se laissent pénétrer aisément par ces matières colorantes; mais il faut remarquer que l'imprégnation des cellules de l'économie est aussi nette, pour les noyaux du moins, que celle de ces bactéries; on risque donc d'abattre le patient en visant le microbe. — Salomonsen, Madchen ont vu la pilocarpine accroître le pouvoir anti-diphtérique du sang.

Le bicarbonate de soude, d'après Fodor, Zagari, Innocente, etc., agirait efficacement; toutefois, son action s'adresse plutôt au terrain, dont il rend les défenses plus actives que les germes eux-mêmes. On sait aussi qu'il impressionne le foie, qu'il accroît le glycogène, qu'il augmente sa vitalité, partant son énergie à

(1) Si l'on observait mieux les lois de ces variations, on créerait moins d'espèces factices.
(2) *Deutsche medic. Woch.*, n° 50, 1890.

annuler les poisons, les toxines, toxines que, dans quelques circonstances, ce foie exalterait, d'après Artaud et Teissier; d'autre part, il facilite les oxydations; il diminue, par ce procédé, la nocuité de divers éléments. — On sait également les heureux effets des solutions aqueuses minéralisées, désignées sous la dénomination de sérums artificiels, bien qu'il n'y ait pas d'albumines; on sait leurs effets sur l'urée, sur la température, la pression, la diurèse, l'activité des échanges, la fixation de certains poisons, l'accroissement de l'état bactéricide ou antitoxique, l'énergie des phagocytes, la dialyse, etc. : c'est là, on ne saurait trop insister, le traitement anti-infectieux commun, général, de Grasset.

Le sulfate de quinine, pour continuer à citer quelques types, en dehors des effets nerveux, toniques, etc., a une action plus nette sur l'hématozoaire de Laveran que sur certaines bactéries; néanmoins, dans une foule d'infections, ce produit est utile. D'un autre côté, au point de vue de l'élimination, il rend d'indéniables services : il pousse les poisons aux émonctoires, au moins dans la malaria; le fait a été expérimentalement établi. Ses vertus antithermiques entrent en ligne de compte, bien que dans des limites données la fièvre puisse être salutaire, suivant Filehne, Cheinisse, etc. Une légère élévation du thermomètre ne va pas sans exciter les phagocytes; mais un trop grand accroissement compromet certains éléments, le muscle, le myocarde, la myosine, en particulier; il faut alors faire de la thérapeutique des symptômes [1].

Le phénol sulforiciné montre qu'on peut augmenter le pouvoir bactéricide, sans accroître forcément les actions nuisibles aux cellules. Ce corps contient, en effet, environ 30 pour 100 d'acide phénique cristallisé; pourtant, son influence sur les tissus est médiocrement offensive; il possède une légère causticité.

Le mode d'action de ces principes, réputés antiseptiques, est assez variable. Les uns sont des oxydants; les autres des réducteurs; les uns sont des destructeurs du groupe amidé; les autres du groupe aldéhyde : il en est, enfin, qui détériorent directement l'albumine; les acides minéraux sont de ce nombre. — Loew a même basé une sorte de classification sur ces propriétés des antiseptiques.

Les travaux d'Heymans sur le nitrile malonique sont suggestifs au dernier point; on voit dans ces expériences des effets de neutralisation rappelant, par exemple, ceux du sérum d'anguille par le sérum d'un chien immunisé, neutralisation établie par Mosso, Phisalix, Richet, Héricourt, Delezenne, etc.; ces analogies sont peut-être apparentes, car ce sérum de chien immunisé joue le rôle d'antitoxine; or, les antitoxines combattent les toxines par des antagonismes physiologiques plutôt que chimiques. — Avec Desgrez, j'ai entrepris des recherches sur l'influence des sulfites; on a, avec Grosz et d'autres, vanté l'istone, les anti-coagulants.

Il est permis de rapprocher l'eau du groupe de ces agents chimiques; l'eau salée, sorte de sérum artificiel, en permettant des lavages du sang, fournit des moyens de défense auxquels il est bon parfois de recourir. Non seulement ces injections aqueuses activent les éliminations, mais dans des limites fixées elles facilitent les échanges, l'osmose, surtout dans les cas de déshydratation,

[1] L'action des antithermiques varie suivant les infections. La quinine agit sur l'hyperthermie de la fièvre intermittente; elle demeure le plus souvent sans effet sur celle de la pneumonie, inefficacité qui m'avait porté, avec le professeur Arnaud, à essayer des sels de cinchonamine, corps un peu trop toxique. En tous cas, cette diversité dans les effets prouve la diversité dans la genèse de ces fièvres, du moins pour les principes pyrétogènes. — Voy. aussi, pour les antithermiques analgésiques (*Congrès de Bordeaux*, août 1895).

dans le choléra, par exemple; ce principe aqueux, additionné de sel, comme je l'ai vu, grâce à Desgrez, favorise les fermentations, sans recourir aux doses considérables indiquées par Dastre. D'ailleurs, en matière d'injections intra-veineuses ou sous-cutanées, une série d'effets se produisent, sans qu'on puisse saisir nettement leur mécanisme; l'hydrémie, d'après Gatti, change le pouvoir germicide du sérum.

Les bains, l'hydrothérapie, les frictions, l'oxygène, l'électricité, etc., en activant la sortie des poisons, en achevant les combinaisons, en incitant la nutrition, en tonifiant l'axe cérébro-spinal, rendent de réels services. — On ne sait encore ce que réserve l'emploi des courants à haute fréquence, qui sans la moindre douleur permettent d'utiliser une puissance énorme; des expériences entreprises avec d'Arsonval sauront l'établir; on n'ignore cependant pas que la pression, que la vaso-motricité, que la nutrition sont profondément modifiées; il est difficile que de pareils changements ne retentissent pas sur l'infection; d'autre part, Krüger a établi l'influence de ce fluide sur les toxines [1].

Tous ces procédés s'adressent à l'ensemble des tissus, à l'intimité des organes, aux différentes cellules, même à celles qui sont le plus profondément situées et par-dessus tout aux réactions nerveuses. Or, s'il est actuellement peu d'infections générales sur lesquelles la thérapeutique ait une action assurée, il n'en est pas de même de nombreuses infections locales, car en pareille matière il y a, comme l'a justement remarqué Hallopeau, des distinctions capitales à établir.

Plusieurs, il est vrai, de ces déterminations locales, surtout au point de vue du traitement, appartiennent plutôt à la chirurgie; tels sont les abcès, les furoncles, les phlegmons, les érysipèles, les balanites, les vulvites, les urétrites, les cystites, les otites surtout les externes ou les moyennes, les blépharites, les ophtalmies, quelques collections dans telles cavités soumises à l'ouverture, aux lavages, au drainage, au curettage, etc. Pourtant, quelques-unes de ces lésions, en raison de leur siège, relèvent de la pratique médicale : ce sont certaines gingivites, quelques stomatites, des angines, etc. — Ces maladies des parois cutanées ou muqueuses peuvent avoir une grande importance; parfois, en effet, le virus est localisé sur elles, en tant que virus figuré, mais les toxines absorbées se rendent partout, atténuées ici, exaltées plus loin, dans le foie, d'après Teissier et Guinard; la diphtérie en fournit un exemple. Détruire cette localisation, c'est détruire la source du mal; c'est ce qu'on a tenté de réaliser pour quelques affections, spécialement pour la bacillose, etc.; c'est ce que l'on tente aussi chaque jour pour le cancer, et cela en dépit des sérums, même supposés très efficaces. — On a également usé de pratiques spéciales; on a, par exemple, sectionné les nerfs dans le tétanos; ce procédé de Létiévant se trouve justifié par les observations de Gumprecht, de Brunner, qui pensent que le bacille suit ces troncs nerveux, dont Pes a signalé les altérations; aujourd'hui l'injection du sérum, surtout dans le névraxe si tolérant, vaut mieux.

Les moyens d'action peuvent viser des surfaces plus ou moins étendues, surtout celles qui sont en contact avec l'air. Cette thérapeutique a, du reste, une haute portée, car la plupart des infections secondaires partent de ces surfaces. De là, la nécessité de maintenir une propreté rigoureuse de la peau, des cavités génito-urinaires, de divers conduits, par-dessus tout du tube digestif; on peut se borner à l'asepsie, lorsqu'elle paraît suffisante; il y aurait de justes

[1] *Deutsche med. Woch.*, n° 21, 1895.

remarques à développer sur les inconvénients d'une antisepsie mal réglée, elle intoxique, partant elle affaiblit la résistance; elle détériore les éléments anatomiques, etc. — Dans ce tube digestif fourmillent des parasites sans nombre, dont plusieurs sont capables de devenir pathogènes. Aussi, au cours de longues pyrexies, la fièvre typhoïde, par exemple, voit-on partir de ce foyer des germes qui vont créer des hépatites, des angiocholites, des ostéomyélites, des périostites, des arthropathies, des myosites, des endocardites, des péricardites, des phlébites, des artérites, etc.; le malade, guéri de sa dothiénentérie, va succomber à une pyohémie. etc. Il est donc utile de diminuer la multitude de ces agents pathogènes, d'en supprimer quelques-uns, d'en atténuer la majorité; c'est un des buts qu'atteint l'antisepsie intestinale, recommandée par le professeur Bouchard; elle aboutit encore à d'autres conséquences [1].

En combattant les ferments, on s'oppose à ces dédoublements, à ces métamorphoses de toxines, qui s'opèrent un peu partout, plutôt dans le canal alimentaire, principalement pour celles du choléra, d'après Pfeiffer; on combat, en outre, les fermentations; or — le fait est prouvé — parmi ces fermentations, il s'en trouve dont les produits toxiques résorbés à la surface de ce canal alimentaire favorisent l'infection, spécialement la suppuration. — Pour refréner ces processus de l'intestin, il convient d'administrer des corps insolubles ou très peu solubles; s'ils sont dépourvus de cette propriété d'insolubilité, ils franchissent les parois, entrent dans la circulation, dès qu'ils ont dépassé l'estomac, le duodénum, etc.; l'élément insoluble au contraire chemine avec les matières, sort par le rectum; si l'on fractionne, si l'on espace les doses, la muqueuse est vite tapissée dans une immense étendue. Ces corps, le naphtol, par exemple, ont en plus une précieuse qualité, conséquence de ce manque de solubilité : ils ne pénètrent pas jusqu'aux appareils vitaux; il n'y a pas à redouter une intoxication.

Pour les voies aériennes, on aura recours à la créosote [2], aux baumes, aux sulfites, à l'hydrogène sulfuré, aux essences, aux parfums, substances en honneur chez les peuples de l'Orient, chez les Égyptiens, substances dont Chamberland a mis en lumière les vertus germicides. On s'adressera, surtout pour la phtisie, aux moyens mis en jeu par Carasso; on pourra réaliser des combinaisons avec différentes matières, de façon à additionner les pouvoirs microbicides, afin de protéger plus efficacement les tissus contre ces introductions de virus de nouveau signalées par Gramatchikof [3]. On aura recours également aux pulvérisations, aux vaporisations, aux inhalations, procédés qui, malheureusement, ne donnent pas toujours ce qu'on en attend; tout médicament suffisamment volatil pour s'éliminer par les bronches pourra être employé. On se souvient des tentatives réalisées avec les lavements gazeux; on se souvient, d'autre part, des essais d'administration des remèdes par la trachée.

Il faut, en outre, nous l'avons dit, ne pas oublier les parasites de la peau, des

(1) Bouchard, Thérap. des maladies infectieuses. — Lemoine, Antisepsie médicale. — Le Gendre, Lepage, Barette, Traité de l'antisepsie. — Voy. les recherches de Grancher sur les procédés de prophylaxie utilisés dans son service, en particulier sur les méthodes d'isolement.

(2) Voy. les travaux de Bouchard, Gimbert, Burlureaux, Sommerbrodt, Tapret, Tourtoulis, etc. — Voy. les essais de vaccination de Grancher. — Voy. Congrès de la tuberculose. Paris, août 1891. — Voy. Revue de la tuberculose, etc.

(3) Pour la créosote, les questions de dose jouent un grand rôle; il faut donner, par la peau ou l'intestin, 2, 4, 6 grammes; chez les animaux on obtient des succès relatifs fréquents, en raison des quantités. — On peut en dire autant pour bien d'autres corps (Voy. pour l'acide phénique, 2 obs. de Springer. *Rev. méd.*, 1883).

voies génito-urinaires [1], des yeux, des oreilles, des fosses nasales, etc.; eux aussi réclament des pratiques analogues, exigent des bains, des lavages, parfois de la révulsion. — Étudiée à la lumière des méthodes nouvelles, cette révulsion apparaît comme un moyen propre à diriger les germes vers un territoire donné: si vous injectez des bactéries dans les vaisseaux de deux lapins, si vous réalisez des pointes de feu ou une autre irritation superficielle sur la peau des quatre membres rasés de l'un d'eux, ce lapin traité de la sorte aura des viscères moins riches en parasites que l'autre; de même, un lobe gauche du foie cautérisé contiendra plus de microbes que le droit; de même, l'un des reins, si on l'a préparé. Avec Duclert nous avons vu que cette révulsion permet en quelque sorte de localiser le virus sur un tissu que l'on choisit de valeur physiologique médiocre, au grand avantage des autres; on agit par les modifications vasomotrices, par l'œdème bactéricide, par la phagocytose, phagocytose qu'un simple vésicatoire provoque jusque dans les couches profondes. Il importe, toutefois, de ne pas intervenir trop énergiquement, sans quoi on dépasse le but; aussi véritablement cette arme est-elle à double tranchant : si votre thermocautère marque trop profondément, ces appels de parasites vont jusqu'aux viscères.

Il convient de mentionner ici certaines méthodes thérapeutiques qui consistent, par exemple, à déterger des foyers infectieux locaux, à pratiquer des balnéations germicides, des irrigations, des curettages dans quelques cavités, dans les séreuses, les plèvres, le péritoine, les synoviales, en utilisant les procédés de Reybard, Lister, Potain, Dieulafoy, etc.; à cette catégorie de moyens se rattachent encore des injections interstitielles, en particulier celles qui sont poussées de diverses façons dans le poumon par Haller, Gouguenheim, Truc, Lépine, White, etc., en vue de guérir la tuberculose, la pneumonie, le sphacèle; les médecins feront sagement en s'exerçant à ces pratiques, s'ils ne veulent pas voir l'art de guérir, au point de vue des soins, des opérations, passer exclusivement aux mains des chirurgiens. — Les interventions visant la rate, l'utérus, l'ovaire, le péritoine, le foie, le rein, l'intestin, les centres nerveux, etc., méritent également d'être signalées : il est certain que ces interventions, comme celles qui dérivent de l'emploi des sérums, etc., de jour en jour gagnent du terrain.

En somme, toutes les thérapeutiques, suivant les cas, peuvent donner des résultats. Il importe de faire de la thérapeutique pathogénique autant qu'on le peut; il convient, à son défaut, de ne pas négliger la thérapeutique physiologique, la thérapeutique symptomatique, la thérapeutique anatomique, la thérapeutique naturiste, expectante, etc.

Malheureusement la méthode curative directe est souvent impuissante; plus d'une fois elle arrive tard; elle ne peut enrayer l'affection, arrêter une épidémie. Aussi faut-il s'occuper de supprimer toute cause de contagion, de restreindre le mal; il est souvent plus facile de prévenir que de guérir. On devra donc éviter cette diffusion des virus par les différents moyens possibles, par des soins de propreté, par l'isolement, par l'usage de l'antisepsie médicale, qui déjà a donné d'excellents résultats. On ne doit sans nécessité ni toucher au malade, ni à un objet, à un élément quelconque, ayant été en contact avec lui; si on est contraint à ces contacts, il convient de se désinfecter au sublimé, à l'acide phénique, etc.; jusque dans la sueur, jusque dans les cheveux, on décèle le corps du

(1) Travaux de Wenge, Krönig, Knapp, Chatenière (*Thèse de Paris*, 1895).

délit, d'après Soudakow, principalement le bacille d'Eberth, de Löffler, suivant Wright; cette désinfection marche de pair avec les soins capables de combattre la souillure de ce qui nous entoure. — Il est nécessaire de passer à l'étuve à 120 degrés sous pression, tout ce qui, provenant des personnes atteintes, est susceptible de supporter de hautes températures. On lavera à l'aide d'une solution mercurielle ou autre les murs, les planchers, sur lesquels on décèle tant de germes, en particulier le bacille de Löffler, suivant Kleim, Emerson, etc.; on lavera à grande eau pour réaliser des entraînements mécaniques: on purifiera les meubles, les appareils de transport, les vêtements, les objets de différentes natures placés dans les demeures contaminées; on surveillera les voies de communication non par des quarantaines, foyers de culture, mais par des organisations spéciales, qui permettent d'observer assez longtemps le voyageur, sans l'arrêter, sans l'immobiliser(1); on a vu, au XIVe au XVe siècle, même au XIXe, le rôle de ces communications, spécialement de la navigation, des caravanes, des routes, des chemins de fer, des voitures, etc., au point de vue de la diffusion du mal. — L'atmosphère des habitations sera soumise à l'action des vapeurs sulfureuses, chlorurées, etc.; la nappe souterraine sera imprégnée de liquides bactéricides. Quant aux individus demeurés indemnes quoique exposés au fléau, ils observeront plus strictement que jamais les prescriptions de l'hygiène; ils éviteront les fatigues, les excès de divers ordres(2); ils donneront une attention spéciale à leur toilette, à la propreté des mains, à l'état de la bouche, du tube digestif, au choix des aliments solides, à celui des boissons. Ils devront veiller à l'asepsie de leurs ustensiles de cuisine, de ménage; ils favoriseront l'aération, l'ensoleillement de leurs appartements; le soleil, la chaleur affaiblissent les virus, spécialement le tétanos, la rage, etc.; Wesbrook, Pernice, Putcarin, Veresco, etc., ont de nouveau insisté sur ces données, etc., etc.

Les services rendus par l'hygiène ne sont plus à établir; à dire vrai les germes sont plus en nous, dans nos cavités, qu'au dehors; toutefois, en temps d'épidémie, les parasites qui dérivent des malades sont souvent exaltés. — Au point de vue public, il est admis que les prescriptions relatives à l'alimentation en eau potable, à l'installation des fosses d'aisances, au nettoyage des égouts, à la désinfection, à l'isolement, etc., atténuent singulièrement les épidémies. Quelle différence entre le choléra espagnol et le choléra parisien de ces dernières années! L'agriculture fait reculer la malaria. Des mesures administratives, la civilisation, la répartition du bien-être, etc., tendent à reléguer dans l'histoire et la lèpre et des maladies à parasites plus élevés, parmi elles la trichinose, une série d'affections dérivées de la misère, etc. Sans vouloir à tout prix remonter au déluge, il est juste de reconnaître que Moïse, qui fut avant tout un grand hygiéniste, avait prescrit relativement aux bains, aux viandes, etc., les mesures les plus sages. De nos jours des règlements sanitaires ont supprimé, en Allemagne, la rage comme la variole; ces règlements frappent le virus; d'autres considérations touchent plutôt au terrain; il convient de songer à l'un et à l'autre.

S'il est bon de viser le microbe, on doit en outre s'occuper du patient (3); il a

(1) Voy. *Ann. d'hygiène*, 1885. — Postes sanitaires des frontières. — Voy. PROUST, ARNOULD, A.-J. MARTIN, Hygiène.

(2) Voir, chap. III et VI, les modes d'intervention de tous ces facteurs étiologiques.

(3) A chaque instant soit dans ce livre (chap. VI et autres), soit ailleurs, j'ai, du reste, insisté sur les analogies des cellules bactériennes et organiques, analogies de forme, de nutrition, de structure, de reproduction, de fonctions, de sécrétions, de propriétés

sa part dans l'étiologie, dans les symptômes, dans l'évolution, dans la terminaison de la maladie; à chaque instant, cette vérité apparaît de plus en plus manifeste. En matière de guérison, de préservation, l'économie réclame souvent une place des plus considérables, d'autant plus qu'en parfaite santé les tissus supportent plus aisément non seulement les assauts des germes vivants, mais aussi les injures des poisons, des matières inertes; or, ces germes interviennent par leurs produits solubles([1]).

Au cours des affections bactériennes, il faut actionner les différents émonctoires : intestin, poumons, voies biliaires, salivaires, lacrymales, mammaires; il faut agir sur le rein qui élimine les parasites, leurs sécrétions([2]), les déchets des tissus; la diurèse, à cet égard, tient une place importante, comme le prouve l'étude de la crise urinaire. Les spores, les cadavres, suivant Pruden, Hodenpyl, Straus, Gamaleïa, Masur, etc., en cédant peu à peu leurs toxines adhérentes, demeurent longtemps dangereux; ces toxines forment des combinaisons avec le protoplasma; elles exercent des actions d'arrêt, d'inhibition; elles troublent la nutrition ou les autres fonctions; il importe donc de les conduire au dehors. — Il faut aussi mettre en jeu le foie, qui détruit, retient, transforme une partie des poisons. Dans ce but, on donnera des sucres, du bicarbonate de soude; on luttera contre une forte hyperthermie, car ce facteur, entre autres méfaits, en diminuant, en supprimant le glycogène de la glande hépatique annule par là les fonctions de ce viscère. Une fièvre modérée, d'après Filehne, Cheinisse, Maurel, en activant les mouvements amiboïdes des phagocytes, serait utile, du moins à ce point de vue. Si la chose devient possible, il convient également de favoriser le rôle antitoxique des capsules surrénales, comme celui de différents tissus, comme celui de la moelle osseuse, de la muqueuse de l'intestin, etc.; l'organothérapie commence à peine à entrer en scène; l'avenir dira ce qu'elle peut. Depuis quelque temps, à la suite des travaux de Fraser, de Phisalix sur les propriétés antivenimeuses de la bile, à la suite de ceux de Wassermann et Takaki relatifs à l'action atténuatrice de la substance cérébrale sur la toxine tétanique, etc., la moelle des os, la rate, le foie, le thymus, le corps thyroïde, tous les tissus sont utilisés! — L'alimentation, au besoin la suralimentation, autant que faire se pourra, favoriseront ce jeu de la cellule du foie; elles donneront à nos organites une énergie nouvelle pour lutter contre les parasites, pour résister à leurs assauts; l'histoire de l'inanition prolongée a dévoilé des dangers, inévitables conséquences du jeûne qui, d'après Jordan, rend plus vulnérable aux toxines. Il importe donc de nourrir les fièvres, suivant le désir de Currie; toutefois, on doit écarter les substances qui réclament des efforts de la part des organes digestifs pour être métamorphosées; ces organes, leurs sucs, ne sont pas aptes à ces efforts, du moins au cours de l'infection: donnez des peptones vraies, des décoctions de céréales, c'est-à-dire des matières minérales; le lait est déjà un produit difficile à bien digérer; évitez et le surmenage général et les surmenages partiels, les surmenages de viscères, les surmenages d'appareils.

diverses, etc.; leur biologie, leur physiologie, leur pathologie, etc., ont de nombreux points de contact.

([1]) Quel que soit l'agent pathogène, physique, chimique, infectieux, psychique (choc, émotions, etc.), les causes secondes (faim, froid, etc.) facilitent son action. — S'il n'y a pas deux biologies, il n'y a qu'une pathologie.

([2]) Voy. travaux de Bouchard, 1888. — Voy. aussi Bosc, *Ann. de l'Inst. Past.*, juin 1895. — Toxicité des humeurs dans le choléra.

[*A. CHARRIN*]

Aux lavages internes, à l'action des matières minérales, à la désinfection, aux procédés antiseptiques, à l'élimination, à la destruction des sécrétions bactériennes, proto-albumoses ou deutéro-albumoses analogues à celles que Wesbrook ou Walcker ont rencontrées dans le choléra, il convient d'ajouter la préoccupation de l'état du névraxe qui commande aux vaso-moteurs, qui facilite ou empêche la sortie soit des phagocytes contenus dans les vaisseaux, soit des humeurs bactéricides; les réactions de ce névraxe — la pathologie des émotions le prouve[1] — ont une haute importance; Dzergowsky a établi que l'irritation du sciatique diminue le pouvoir bactéricide; or, si les éléments qui le constituent sont plus ou moins intoxiqués, anesthésiés, ils réagiront d'une manière insuffisante; il faut favoriser la dynamogénie; il faut éviter l'inhibition.

D'autres cellules, celles du sang, par exemple, méritent toute notre attention: l'isotonie des hématies si délicate à apprécier[2] varie en plus ou en moins, ainsi que l'ont indiqué Bianchi-Mariotti, Langlois, Charrin, etc., sous l'influence des produits microbiens; ces produits attirent ou repoussent les leucocytes, dont l'abondance, suivant Chantenay, est d'un heureux augure. — L'oxygène aidera aux combustions; il peut agir sur les anaérobies; il peut exciter la vitalité des tissus; d'autre part, plus certaines toxines sont oxydées, moins elles sont nuisibles. — L'air pur, l'air renouvelé, les différents stimulants du système nerveux seront utilisés pour soutenir, pour relever les forces du malade; on sait leur bienfaisante intervention chez nombre de tuberculeux; cette intervention agit même localement, puisque certains auteurs, avec Wassiliewsky, avec Gatti, attribuent à des effets locaux d'irritation la guérison ou mieux l'amélioration de certaines péritonites bacillaires après la laparotomie; cette impression atmosphérique sur la séreuse provoquerait unc réaction prononcée, une abondante sécrétion de sérosité germicide, une phagocytose considérable. — Il conviendra également de veiller à l'intégrité des défenses naturelles, à la netteté de l'alcalinité humorale, au parfait fonctionnement des glandes internes, des glandes externes, des glandes mixtes, capables soit de maintenir les échanges dans de sages limites, soit de détruire des principes nuisibles; si des indications se posent, il est nécessaire d'appeler à l'aide des procédés artificiels, de rendre l'économie plus résistante, de la débarrasser des poisons bactériens ou cellulaires, tout en n'oubliant pas d'attaquer directement l'assaillant.

(1) Voy. Féré, Pathologie des émotions. — Pour réaliser une thérapeutique complète, il faut, en dehors des processus en activité, connaître, afin de les éviter ou de les combattre, les éléments qui préparent ces processus aussi bien que leurs conséquences. — A côté des causes physiques — choc, lumière, pathologie de la nuit, etc. —, à côté des causes chimiques, toxiques, externes ou internes, etc., les facteurs psychiques, la tristesse, les dépressions morales, comme on le voit chez les phtisiques, ou la frayeur, les réactions du névraxe, comme le prouvent certaines entérites, entrent en ligne de compte. — Nous avons vu ailleurs comment ces facteurs actionnaient les divers appareils, troublaient la nutrition. — Nous avons vu également les autres modes d'intervention des différents agents nerveux, etc.

(2) Voy. Gley et Langlois, Recherches sur l'isotonie, en particulier chez les animaux privés de corps thyroïde. (*Soc. de biol.*, 27 juillet 1895). — Voy. Hamburger, *Arch. de Phys.*, Leip., 1891. — Maragliano. Castellino, *Arch. ital. de biol.*, 1892; Agostini; Gallerani. — Voy. Hayem, Le sang.

# TROUBLES ET MALADIES DE LA NUTRITION

Par **PAUL LE GENDRE**

Médecin de l'hôpital Tenon.

## PREMIÈRE PARTIE

## TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LES MALADIES

## CHAPITRE PREMIER

## GÉNÉRALITÉS SUR LA NUTRITION ET LES PRÉDISPOSITIONS MORBIDES

### I

### QU'EST-CE QUE LA NUTRITION?

Mouvement moléculaire. — Les quatre actes de la nutrition. — Mutations nutritives. Mutations fonctionnelles. — Forces de tension. — Variations dans l'intensité de la nutrition. — Comment on peut l'évaluer. — Considérations sur l'état statique du corps. — Détermination de la surface de la corpulence et de la composition chimique du corps de l'homme. — Répartition comparative, dans les divers émonctoires, de l'azote et du carbone de l'albumine élaborée. — Détermination de l'activité de la destruction de l'albumine des tissus, de la graisse et de l'utilisation du sucre. — Taux nutritif individuel. — Constitution. Tempérament. — Diathèse.

Toute cellule de l'économie est réductible à des particules élémentaires de substance organisée vivante. D'une cellule à l'autre ces particules diffèrent par la nature et les proportions des corps chimiques qui les constituent; cependant, à envisager les choses au point de vue le plus général, on peut dire que toute particule élémentaire irréductible, toute molécule protoplasmique comprend les catégories suivantes de matières diversement associées et combinées.

Il y a d'abord des composés organiques.

Les uns sont quaternaires, c'est-à-dire contenant de l'azote, du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène. Il s'y ajoute accessoirement du soufre et parfois du phosphore. Ces composés sont très instables par suite de leur complexité

même. Ces corps azotés sont des substances protéiques colloïdes (ou albuminoïdes).

Il y a aussi des composés organiques ternaires, ne contenant que du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène.

Dans la composition de la molécule protoplasmique entrent encore des matières minérales et de l'eau.

Mais ce qui caractérise la matière organisée vivante, c'est le *mouvement moléculaire* incessant qui s'accomplit dans l'intimité de chaque particule protoplasmique élémentaire, mouvement qui a pour effet de maintenir cette particule toujours semblable à elle-même, malgré la substitution incessante des molécules les unes aux autres; ce mouvement y fait pénétrer de la matière puisée dans le milieu ambiant, en modifiant cette matière pour qu'elle puisse devenir partie intégrante de la particule protoplasmique et remplacer d'autre matière qui, usée, c'est-à-dire transformée, est expulsée à son tour et rejetée dans le milieu extérieur.

Ce double mouvement d'introduction de molécules nouvelles dans la particule protoplasmique et d'expulsion de ces molécules après qu'elles ont subi une transformation, c'est la mutation nutritive, c'est la *nutrition*; « c'est, comme le dit M. Bouchard, la vie avec son double mouvement d'assimilation et de désassimilation, de création et de destruction ».

A regarder de près l'intimité de ce double phénomène vital, on peut le subdiviser en quatre actes, dont deux physiques et deux chimiques : d'abord la *translation de pénétration*, acte physique, — suivi de la *transmutation vivifiante*, acte chimique, — puis vient la *transmutation rétrograde*, acte chimique, — qui aboutit à la *translation d'expulsion*, acte physique([1]).

L'assimilation et la désassimilation s'accomplissent simultanément et parallèlement, mais non avec une intensité et une rapidité constamment égales, même à l'état normal. L'assimilation peut s'accomplir plus vite ou plus lentement que la désassimilation; toutes deux peuvent s'exécuter simultanément avec plus de rapidité à tel moment qu'à tel autre, ou avec plus de lenteur. Ce sont les *variations normales de la nutrition*. Ces variations peuvent porter non seulement sur l'intensité et la rapidité de la mutation nutritive, mais sur sa qualité; c'est-à-dire sur la nature de la matière introduite dans la particule vivante, sur le genre de modifications chimiques que cette matière subit et sur l'état où elle se trouve au moment de son expulsion.

Quand l'assimilation prédomine, l'élément organisé vivant s'accroît; il en est ainsi pour chaque cellule du corps dans l'âge de la *croissance physiologique*. Dans l'état pathologique la prédominance excessive de l'assimilation constitue l'*hypertrophie*; quand la désassimilation l'emporte, l'*atrophie* en est la conséquence.

Mais il y a lieu d'envisager, outre les changements de volume des éléments anatomiques, la nature des phénomènes chimiques qui s'accomplissent en eux et qui créent une modalité particulière de la nutrition pour chaque cellule. Sans augmenter ni diminuer de dimension, la particule organisée vivante peut puiser dans son milieu telle matière plutôt que telle autre; sa constitution et par suite ses fonctions en seront modifiées.

Il n'y a pas d'ailleurs à considérer seulement dans un organisme vivant les

([1]) Ch. Bouchard, *Maladies par ralentissement de la nutrition*, 2e édit., 1885.

phénomènes de la nutrition cellulaire, ceux qui ont pour but de réparer incessamment l'usure de chaque élément anatomique, et que M. Bouchard appelle *mutations nutritives*.

Il faut songer que la matière circulante, celle qui est en dissolution ou en suspension dans les milieux liquides, dans les humeurs où la puisent sans cesse les éléments figurés, subit aussi d'incessantes transformations que M. Bouchard appelle *mutations fonctionnelles* (respiratoires, digestives, etc.). La conséquence de ces mutations est la création des forces dont les organes ont besoin pour fonctionner. La chaleur est accumulée dans l'organisme par la respiration; la circulation la distribue dans tous les points du corps pour lutter contre les influences réfrigérantes; les muscles la transforment en mouvement. Des métamorphoses sont accomplies sans cesse dans le tube digestif, pour rendre les aliments absorbables, et dans les appareils qui lui sont annexés, comme le foie, pour les rendre assimilables.

Or, toutes les transformations de la matière, tous les échanges entre les humeurs et les cellules peuvent s'opérer avec une rapidité plus ou moins grande, variable suivant un grand nombre de circonstances physiologiques et pathologiques, et ces variations multiples sont précisément les causes de multiples troubles de la nutrition.

Il faut encore, avant de passer à l'étude de ces troubles dans les échanges de la matière, expliquer sous quelles influences ces échanges s'accomplissent à l'état normal. Il ne nous suffit pas de savoir que les mutations nutritives se composent d'une série d'actes qui se succèdent dans un certain enchaînement; nous devons nous préoccuper de connaître les forces qui régissent ces actes.

On doit considérer qu'il existe dans les éléments anatomiques vivants des *forces de tension* qui, en maintenant dans un équilibre perpétuellement instable des états chimiques et électriques contraires, en créant des résistances et des attractions, assurent les mouvements de translation de la matière, les associations et les dissociations de molécules.

Ces forces de tension, qui distinguent la matière vivante de la matière morte parce qu'elles soustraient la première à la tyrannie de certaines lois physiques, sont sans cesse produites à l'intérieur de l'organisme par des actes physiques, comme l'imbibition, l'évaporation, la diffusion, et par des actes chimiques, comme les oxydations, les dédoublements, s'accomplissant, à ce qu'indiquent les travaux les plus récents, par l'intermédiaire de ferments que fabriquent toutes les cellules (¹) ou seulement les cellules de certains organes pour les mettre ensuite à la disposition de toutes les cellules de l'organisme.

En outre, l'organisme tire des forces du dehors; ce sont celles qui ont été emmagasinées dans les aliments par la puissance de la chaleur et de la lumière solaires. La chaleur et la force accumulées dans les végétaux restent latentes jusqu'au jour où la matière organique végétale est introduite dans les organismes animaux, qui l'élaborent et la transforment; elles redeviennent alors libres et contribuent à entretenir chez eux les mutations nutritives et fonctionnelles.

Ces forces, empruntées à l'extérieur par l'alimentation, intéressent la thérapeutique; car il appartient au médecin d'en tirer parti : nous pouvons, nous devons faire varier l'alimentation dans sa nature et sa quantité, pour corriger

(¹) A. Gautier. — Hanriot. — Jacquet (de Bâle). *Soc. de biol.*, 1892.

les variations dans l'intensité et l'activité des forces intérieures, variations que nous ne pouvons prévenir, puisqu'elles sont déterminées à l'état physiologique par les conditions individuelles de l'âge, du sexe, de la race. etc., et modifiées par toutes les circonstances pathologiques.

Dans l'emploi et la régularisation des forces développées à l'intérieur de l'organisme, ou tirées par lui de l'extérieur, le système nerveux paraît jouer un rôle très important, qui nous expliquera les modifications de la nutrition dans les maladies de ce système et nous offrira un moyen de modifier la nutrition dans un but thérapeutique en agissant sur le névraxe par l'intermédiaire des nerfs périphériques.

### *COMMENT ON PEUT ÉVALUER L'ACTIVITÉ DE LA NUTRITION*

Dans une étude lue devant l'Association pour l'avancement des sciences, à Bordeaux, en 1895, X. Arnozan a examiné comment on pourrait déterminer le type de la nutrition normale et différencier celle-ci de la nutrition ou des nutritions pathologiques.

Il a montré d'abord comment les recherches contemporaines ont modifié, sur plusieurs points, l'idée trop simple que les médecins du commencement de ce siècle s'étaient faite de la nutrition.

La connaissance du rôle dévolu au système nerveux pour régulariser, par son pouvoir vaso-moteur, l'irrigation sanguine dans chaque organe, et même pour exciter ou modérer, par une action trophique, les activités nutritives de nos éléments anatomiques, a enlevé à la nutrition « le caractère trop exclusivement physico-chimique qu'elle avait gardé jusqu'alors ».

On croyait l'animal seulement capable d'opérer dans les substances chimiques des métamorphoses régressives, pour rendre au monde minéral les matériaux que les végétaux ont transformés en substances organiques. On sait maintenant que l'animal peut opérer « certaines synthèses » et qu'il peut tirer des aliments qui lui sont fournis les principes immédiats dont il a besoin, alors que ces principes n'y préexistent pas. Flourens engraissait un ours avec du pain, Voit et Pettenkoffer ont engraissé des oies avec de la viande; les diabétiques, nourris exclusivement de viande, fabriquent encore du sucre.

On admettait que la nutrition consistait uniquement en une combustion de nos tissus par l'oxygène puisé dans l'atmosphère par la respiration, et que l'eau, l'acide carbonique et l'urée représentaient le terme le plus parfait de l'oxydation des matières hydrocarbonées, grasses ou azotées de l'organisme. Mais A. Gautier, ayant constaté que l'eau, l'acide carbonique et l'urée éliminés chaque jour contiennent en poids 1/5$^{e}$ en plus d'oxygène que le poids d'oxygène introduit par la respiration, a montré que cet excès d'oxygène provient non pas des oxydations, mais de dédoublements fermentatifs; nos cellules, fonctionnant comme anaérobies, enlèvent l'oxygène aux éléments liquides ou solides qui les entourent.

Les travaux contemporains ont encore montré que le sang n'est pas le seul distributeur de matériaux nutritifs aux organes, mais que chaque glande, peut-être chaque organe, fabrique des substances nécessaires à la nutrition de tout l'organisme; on sait depuis Cl. Bernard que le glycogène accumulé dans le foie est cédé peu à peu par lui au fur et à mesure des besoins de l'organisme; mais depuis Brown-Séquard et ses recherches sur les sécrétions internes, on a appris que le pancréas sécrète, outre le ferment digestif, un ferment qui, versé dans le

sang, contribue à régulariser la consommation du sucre, — que le corps thyroïde fabrique une substance indispensable à la croissance du corps, au fonctionnement du système nerveux et à la nutrition en général; — que la nutrition de certaines parties du squelette est probablement sous la dépendance du corps pituitaire, puisque les altérations de celui-ci entraînent l'acromégalie.

Enfin nos divers organes fabriquent aussi des produits toxiques pour l'organisme et qui doivent être sans cesse ou détruits, décomposés, neutralisés dans l'organisme, ou expulsés par les sécrétions.

Quels moyens avons-nous d'apprécier si les diverses phases de la nutrition s'accomplissent normalement? L'examen physique des organes ne permet guère de préjuger de leur fonctionnement. L'étude biologique et chimique des sécrétions et excrétions est précieuse. Malheureusement le dosage de ce qui est éliminé par le poumon, la peau et l'intestin n'est pas encore réalisé d'une façon pratique. C'est l'analyse des urines qui a jusqu'ici rendu le plus de services. On sait qu'un adulte de taille moyenne, soumis à un régime mixte, doit rendre par jour en moyenne 1500 grammes d'urine contenant 25 à 30 grammes d'urée, un peu plus de 5 grammes de chlorures, un peu moins de 2 grammes de phosphates et de sulfates, qu'il y a lieu de tenir compte des variations dans la proportion relative des substances minérales, de rechercher le coefficient d'oxydation (A. Robin), les produits incomplètement oxydés, de déterminer le coefficient uro-toxique (Bouchard). On s'est efforcé de trouver dans l'urine les nombreux poisons normaux ou pathologiques formés au sein de l'organisme et qui doivent s'en échapper par la voie rénale; mais cette analyse, fût-elle poussée plus loin que ne l'ont encore permis les connaissances chimiques actuelles, ne saurait nous renseigner sur les produits fabriqués par la nutrition de certaines cellules et détruits par d'autres cellules au sein même de l'organisme. « Quel est le suc surrénal qui empêche le dépôt des granulations de pigment dans l'épiderme? Quel est le suc pituitaire qui, à l'état normal, régularise la nutrition des extrémités? Quel est le suc orchitique ou ovarien qui conserve à chacun les attributs intellectuels et vocaux de son sexe? » (Arnozan). On doit encore explorer par tous les moyens possibles les diverses fonctions physiologiques pour en induire la régularité de la nutrition. « Tout sujet dont la nutrition est normale devra avoir le plein et parfait fonctionnement de ses organes : bien respirer, bien digérer, avoir des mouvements souples et faciles, se maintenir dans un bon équilibre au point de vue du froid et de la température et n'avoir aucune sensation fâcheuse de malaise. »

Quant aux troubles de la nutrition, ils sont très nombreux. M. Bouchard nous a fait connaître les caractères de la nutrition retardante. Mais toutes les perversions nutritives héréditaires, toutes les intoxications, toutes les infections créent des perturbations spéciales des échanges nutritifs.

M. Hénocque [1] a utilisé sa méthode d'hématospectroscopie pour reconnaître l'activité des échanges entre le sang et les tissus au point de vue de la consommation d'oxygène, d'après la durée de la réduction de l'oxyhémoglobine.

M. Chiaïs [2] s'appuie sur ce principe qu'un organisme en état de nutrition normale utilise les aliments suivant un mode physique et un mode chimique, toujours les mêmes.

[1] Assoc. pour l'av. des sc., Bordeaux, 1895.
[2] *Eodem loco.*

On reconnaît, dit-il, que le mode physique de la nutrition est normal aux caractères suivants :

1° L'absorption, la circulation intra-cellulaire et l'élimination de l'eau sont rapides : on le constate au pèse-urine et au volume des urines comparé au volume des liquides ingérés; après les repas, l'urine a une très faible densité; l'élimination quantitative pendant les douze heures diurnes est supérieure d'un tiers à l'élimination quantitative des douze heures nocturnes;

2° La voie rénale élimine dans les vingt-quatre heures plus d'eau qu'il n'en a été pris en boisson. De ces deux faits, le plus important pour établir si la nutrition est normale, c'est l'élimination rapide de l'eau après le repas; car les artério-scléreux éliminent très souvent par les reins plus d'eau qu'ils n'en ont pris en boisson, mais ils en éliminent peu le jour et beaucoup la nuit; leur urine du jour est à densité élevée, leur urine de la nuit à faible densité.

Dans la nutrition normale, l'élimination quantitative des chlorures est, pour vingt-quatre heures, de 12 à 14 grammes, variant peu d'un jour à l'autre.

Voici les caractères du mode chimique normal de la nutrition.

1° Les produits ternaires d'origine alimentaire, aussi bien que ceux qui sont d'origine intra-organique, n'apparaissent dans l'urine qu'en quantité inappréciable; ils sont réduits en eau et en acide carbonique; 2° les produits quaternaires n'apparaissent dans l'urine qu'en très faibles quantités, qu'on ne peut constater qu'en traitant l'urine par l'alcool absolu; ce sont les néphrozymases. Les matières quaternaires d'origine alimentaire sont réduites totalement en eau, acide carbonique, urée, acide urique, créatine, créatinine, etc., phosphates, sulfates, chlorures. Les divers résidus de la réduction intra-organique des albuminoïdes sont entre eux au rapport de quantité à peu près constant et ils restent dissous en totalité dans l'urine excrétée. Les excréta de la nutrition normale ramenés au kilogramme de matière vivante donnent, pour l'urée, de 35 à 45 centigrammes; pour l'acide phosphorique, de 4 à 5 centigrammes; pour l'acide urique, de 8 milligrammes à 1 centigramme; la somme totale des solides urinaires, de 80 centigrammes à 1 gramme. Les variations quantitatives journalières sont très faibles, tant que les conditions de milieu extérieur restent égales. S'il se produit des variations quantitatives absolues, les variations quantitatives relatives ne sont pas modifiées.

M. Maurel[1] fait résider le critérium d'une bonne nutrition dans la quantité minima d'urée excrétée sans perte de poids du sujet. Cette quantité est, pendant les chaleurs de l'été de nos climats, de 25 centigrammes environ par kilogramme de poids. Cette quantité d'urée est constante pour une même ration d'entretien et sensiblement équivalente chez des organismes du même âge placés dans les mêmes conditions d'existence; mais la température ambiante plus froide nécessite une ration d'entretien plus forte. Avec une nutrition normale les phosphates représentent le 1/10 de l'urée (25 milligrammes par kilogramme) et l'acide urique ne doit pas dépasser le 1/50 (5 milligrammes).

M. Maurel considère la nutrition comme une fonction régulière et uniforme, s'accomplissant d'après les mêmes lois chez tout le monde. L'état d'une bonne ou mauvaise nutrition exerce sur tous les organes et tissus l'action la plus importante, et pour faire disparaître beaucoup de troubles pathologiques il suffit de ramener la ration alimentaire à la quantité convenable. Or

[1] Assoc. pour l'av. des sc., Bordeaux, 1895.

M. Maurel admet trois rations : celles d'entretien, de travail et de croissance.

La *ration d'entretien* correspond à la vie ordinaire des adultes (professions libérales); elle doit être fixée dans les climats tempérés et pendant les saisons intermédiaires à $1^{gr},50$ (par kilogramme de poids) de substances azotées et à 6 grammes de substances hydrocarbonées; c'est-à-dire, pour un homme, de $60^{kg},90$ de substances azotées et 360 grammes d'hydrocarbonées. Pendant l'hiver et dans les pays froids, les azotés doivent être portés à $1^{gr},75$ et même 2 grammes, les hydrocarbonés à 7 et 8 grammes. Pendant l'été de nos climats, il faut abaisser les azotés à $1^{gr},25$ et les hydrocarbonés à 5 grammes. Dans les pays équatoriaux, il faut même descendre à 1 gramme les azotés et à 4 grammes les hydrocarbonés.

La *ration de travail* nécessitée par les travaux manuels peut être calculée en augmentant les azotés de 1/10 et les hydrocarbonés de 1/5.

Si l'on doit condamner au repos absolu un organisme en pleine santé, comme dans le cas de fracture ou d'internement, on devra diminuer dans la même proportion la ration d'entretien, les azotés de 1/10, les hydrocarbonés de 1/5.

Pour l'établissement de la *ration de croissance*, il faut tenir compte de ce fait que pendant l'allaitement les azotés sont aux hydrocarbonés comme 40 est à 70; il ne pourrait être sans inconvénient de faire passer sans transition l'enfant de ces proportions à celles de l'adulte, qui est comme 1 à 4 ($1^{gr},50$ et 6 grammes). Il y a donc lieu de faire dans la ration de l'enfant et de l'adolescent une plus large part aux azotés, de manière à n'arriver que graduellement aux proportions de l'adulte.

Il faut encore, pour que la nutrition soit bonne, que l'organisme ait à sa disposition une quantité d'*oxygène* suffisante pour les oxydations. Or, certains adolescents à poitrine étroite, à respiration vicieuse, à hypertrophie amygdalienne, sont en hypohématose. Les recherches de M. Maurel l'ont convaincu que, pour qu'un thorax puisse fournir à un organisme une quantité d'oxygène suffisante, il faut que sa section au niveau de l'articulation sterno-xyphoïdienne ait 8 centimètres carrés par kilogramme de poids : (pour un homme de 60 kilogrammes, section thoracique de 480 centimètres carrés). Il faut élargir par des exercices respiratoires les thorax insuffisants.

Enfin une bonne nutrition requiert un nombre suffisant d'hématies pour véhiculer l'oxygène respiré, et pour ces hématies une richesse suffisante en hémoglobine. Dans nos climats et pour les professions manuelles, soit 5 000 000 de globules normaux; dans les températures élevées et pour les professions libérales, 4 500 000 suffisent.

Donc la pesée, l'hématimétrie avec la chromométrie, l'hématospectroscopie d'Hénocque, l'analyse des urines et la statigraphie métrique, sont les procédés pratiques dont on peut disposer, suivant M. Maurel, pour apprécier l'état de la nutrition.

### *CONSIDÉRATIONS SUR L'ÉTAT STATIQUE DU CORPS*

Mais personne n'a apporté dans l'étude de l'évaluation de l'intensité de la nutrition des idées aussi neuves que M. Bouchard, et nous ne pouvons mieux faire que de reproduire intégralement plusieurs de ses publications sur ce sujet.

[P LE GENDRE.]

« La préoccupation, dit-il [1], de ce qui concerne la nutrition s'est introduite dans l'esprit du médecin, et les investigations relatives aux modifications du poids du corps et aux proportions des matériaux excrémentitiels occupent une place importante dans l'exploration clinique.

« On pèse ses malades, on les interroge sur la fréquence, l'abondance, la consistance des évacuations alvines. On commence à doser quelques-uns des éléments de la respiration; mais ce qu'on fait aujourd'hui couramment et presque universellement, c'est l'analyse quantitative des urines.

« On fait le dosage d'un assez grand nombre des substances qui s'éliminent par les reins et on pousse l'approximation jusqu'au milligramme. Il est entendu que de telles minuties dans l'analyse n'ont de valeur que si le liquide qu'on examine représente bien exactement la totalité de ce qui a été sécrété dans un temps donné, de préférence dans une période de vingt-quatre heures, période qui se renouvelle incessamment, toujours la même, avec ses phases régulières consacrées à l'activité corporelle, à l'alimentation, au repos, au sommeil. Enfin, on pense que la comparaison entre l'individu dont on étudie les métamorphoses nutritives et l'homme normal ne laissera rien à désirer si l'on arrive à établir quelle quantité de chaque substance a été élaborée dans l'unité de temps et par l'unité de poids, par chaque kilogramme de poids vif.

« La prise en considération de chacun de ces éléments d'estimation a marqué un progrès. Mais on se tromperait étrangement si l'on pensait que 1 kilogramme d'un individu est semblable à 1 kilogramme d'un autre individu. Un homme ordinaire a comme composition moyenne de 1 kilogramme de son corps : 160 grammes d'albumine, 130 grammes de graisse, 660 grammes d'eau et 50 grammes de cendres. Chez un autre homme très obèse, chaque kilogramme est ainsi composé : albumine, 78 grammes; graisse, 575 grammes; eau, 323 grammes; cendres, 24 grammes. Quand on voudra comparer la vie et les produits de la vie dans ces deux masses de matière vivante qui ont égal poids, comment ne pas tenir compte de ce fait colossal que l'une d'elles contient deux fois moins d'albumine que l'autre, deux fois moins de cette substance dont les composés possèdent seuls la vie et effectuent seuls les métamorphoses dont on cherche les reliquats aux émonctoires?

« Si le kilogramme ne peut plus être considéré comme l'étalon des mesures anthropométriques, faut-il retourner en arrière, ne plus considérer que l'homme dans son ensemble? On le pourrait si la substance agissante était en même quantité chez les différents hommes, si le poids de l'albumine était le même chez tous; encore ne faudrait-il compter que l'albumine fixe. On pourrait alors attribuer aux variations de l'activité de cette matière, quand elle est figurée et vivante, les différences constatées dans les produits de son élaboration. Mais deux hommes absolument normaux et, comme je le montrerai plus tard, constitués suivant le type moyen, avec la même proportion dans les matériaux qui les composent, peuvent avoir comme partie constitutive essentielle de leur corps, l'un 10 kilogrammes, l'autre 12 kilogrammes d'albumine. Il suffit pour cela que l'un soit petit, ait $1^m,50$ de taille, et que l'autre soit grand, ait $1^m,80$.

« La notion du poids ne doit donc pas être rejetée, mais on entrevoit la nécessité de tenir compte de la taille, parce que la taille est un des éléments qui font varier la composition du corps et la quantité absolue de la substance active

(1) Leçons professées à la Faculté de Médecine de Paris en 1897 (*Semaine médicale*).

qui s'y trouve. La taille et le poids nous aideront à connaître la quantité absolue de cette substance active, à la condition qu'on connaisse la proportion des substances constitutives du corps, à la condition qu'on possède une méthode qui permette d'estimer le rapport entre l'albumine, la graisse et l'eau. Or, je pense que nous sommes en possession d'une telle méthode.

« Mais il ne suffit pas encore de savoir *quelle masse de matière agissante* il y a dans le corps, il importe de savoir *mesurer l'intensité des excitations qui provoquent son action* et qui la provoquent non d'une façon intermittente et fortuite, mais qui la mettent en jeu *d'une façon continue*, indépendante des variations extérieures, *d'une façon pour ainsi dire constitutionnelle*, c'est-à-dire liée à l'architecture même du corps. C'est dire que cette excitation des actes nutritifs, nous ne la rechercherons ni dans la nature, ni dans la quantité des aliments, ni dans l'intensité du travail musculaire. Je touche là incidemment à un point qui mérite éclaircissement et dont je veux dire quelques mots avant d'aller plus loin.

« On a dit et on a admis pendant longtemps que l'augmentation des ingesta organiques accroît l'intensité des mutations nutritives; que *plus on prend d'aliments*, plus on en digère, plus on en absorbe et *plus on en détruit.*

« L'augmentation de l'urée et des autres matériaux azotés de l'urine à la suite de l'ingestion d'une plus forte proportion de viande a fait illusion. Quand on augmente la masse des aliments azotés, tout ce que le tube digestif en peut digérer est absorbé; *une partie de ce qui est absorbé* passe dans les cellules et répare leurs pertes : c'est la part qui *devient substance vivante*, part qui, pour un même individu, à une même période de son existence, *ne paraît pas soumise à de grandes variations*, sauf dans le cas d'inanition ou de maladie. Une autre part de la matière azotée qui a été absorbée ne s'assimile pas, ne devient pas substance constitutive des cellules; elle *circule* et, dans ses circuits, elle subit *à proximité des cellules*, peut-être en traversant certaines d'entre elles, des transformations destructives qui ne sont pas désassimilatrices, parce que, à l'inverse de la part précédente, celle-ci n'a pas été assimilée, elle *se détruit sans avoir vécu.* Mais *cette destruction n'est pas complète* et elle se fait d'abord *sans oxydation*, *plutôt avec réduction*, *à la faveur de l'hydratation.* C'est ce que *A. Gautier* a exprimé dans sa formule hypothétique des transformations régressives de l'albumine, où une molécule d'albumine, s'unissant à vingt molécules d'eau, se décompose en *deux groupes* de substances : les unes, *azotées*, consistent en sept molécules d'*urée*, trois de *glycocolle*, une de *taurine* ; les autres, *non azotées*, sont représentées par cinq molécules de *glycogène*, une de *cholestérine*, six d'*hydrogène.*

« Dans ce premier stade de la destruction de l'albumine, c'est bien l'hydratation qui intervient : il n'y a pas d'oxygène consommé, pas d'acide carbonique produit, il y aurait réduction plutôt qu'oxydation; aussi n'est-ce pas dans cette phase que se dégage l'énergie accumulée dans la formation de l'albumine.

« La *vraie destruction*, celle qui s'accomplit *avec oxydation*, *formation d'eau et d'acide carbonique*, et dégagement d'énergie ne s'effectue qu'après, mais *porte exclusivement sur les produits non azotés* du dédoublement, sur l'hydrogène, en partie sur la cholestérine et totalement sur le glycogène, après que ce dernier, par nouvelle hydratation, s'est transformé en glycose. Les produits *azotés* du dédoublement de l'albumine *ne subissent pas ces oxydations ultérieures*

ou ne les subissent qu'accessoirement. L'albumine ingérée se détruit et donne de l'urée et d'autres produits azotés proportionnellement à la quantité d'albumine absorbée. Elle produit ou ne produit pas la consommation d'oxygène, la formation d'eau et d'acide carbonique, le dégagement de chaleur, suivant que les produits non azotés du dédoublement de cette albumine, le glycogène en particulier, subissent ou ne subissent pas une destruction ultérieure.

« Cette *destruction du glycogène* ou du sucre qui en dérive *dépend du besoin d'énergie qui se produit dans l'organisme*, elle résulte de l'activité et elle en est la condition. Et il en est de même pour le sucre directement introduit par l'alimentation, et il en est *de même pour les graisses*. Qu'il y ait action, il y aura combustion de glycose, soit que cette glycose vienne de l'amidon ou de la saccharose ingérés, soit qu'elle provienne du glycogène fourni par le dédoublement de l'albumine. S'il n'y a pas action, le sucre, quelle que soit sa provenance, est épargné; généralement il se transforme, mais il peut aussi s'accumuler, puis s'éliminer. Mais qu'il y ait ou qu'il n'y ait pas action, toute la portion de l'albumine absorbée qui ne sert pas à la rénovation des cellules livre, sous des formes diverses, son azote aux émonctoires.

« On disait autrefois : l'augmentation de l'apport augmente la métamorphose de la matière, et on en donnait pour preuve l'augmentation de l'urée. On dit aujourd'hui : l'augmentation de l'apport n'augmente pas le métamorphisme, et on en donne pour preuve l'insignifiant excès de l'oxygène consommé, de l'acide carbonique produit et des calories dégagées quand l'individu ne subit aucun changement que l'augmentation des aliments. En réalité, les repas, surtout les repas copieux, augmentent les combustions et le dégagement de la chaleur, non parce que plus de combustible est fourni, mais parce que les mouvements de la mastication, de la trituration stomacale, du cheminement intestinal sont, comme tout mouvement, cause de combustion et de dégagement de calorique en plus forte proportion que ce qui est strictement nécessaire pour le travail mécanique qui a été accompli. De même les sécrétions glandulaires, car l'activité des glandes, des salivaires, du foie produit comme celle des muscles une élévation de température. Tout cela, c'est du *dégagement de chaleur par fonctionnement* et non par apport de combustible. Il y a du combustible brûlé assurément, mais en rapport avec le travail effectué et non avec la quantité ingérée. La destruction de la matière avec oxydation est commandée par une seule circonstance, le besoin d'énergie créé par le fonctionnement. Si l'on mange beaucoup et si l'on n'agit pas, on ne détruit pas, on emmagasine. Si l'on agit beaucoup et si l'on ne mange pas, on détruit les réserves et même la partie active du corps. Si l'on détruit les réserves, glycogène ou graisse, on augmente notablement l'acide carbonique. Si l'on en vient à détruire les tissus azotés, on augmente l'urée et les autres excreta azotés; mais, contrairement à ce qui se passe quand on mange trop de viande sans augmenter en même temps le fonctionnement, on augmente aussi l'acide carbonique, parce que cette fois le glycogène dérivé de l'albumine n'est pas épargné.

« Si l'on mange plus de viande que n'en exigent, d'une part, la réparation et, d'autre part, le fonctionnement, il reste du glycogène disponible. Si l'on mange plus de graisse ou plus de sucre que n'en exige le fonctionnement, la graisse s'accumule et le sucre reste disponible à l'état de glycogène. Qu'il vienne de l'albumine ou des hydrates de carbone ingérés, le glycogène disponible se transforme en graisse qui s'accumule.

« Cette digression m'a paru nécessaire pour arriver à la solution de cette question : si l'on est parvenu à connaître la masse de substance active qui se trouve dans le corps, comment mesurer l'intensité des excitations auxquelles est normalement, incessamment et constitutionnellement soumise cette substance active? J'ai dit que nous ne devons pas la chercher dans la quantité et dans la nature des aliments. Nous ne devons pas davantage la chercher dans l'intensité du travail musculaire, intensité variable à volonté et que nous pouvons supprimer sauf dans la partie restreinte qui accomplit la mécanique de la respiration. Nous pouvons nous imposer le repos absolu, nous n'en avons pas moins un besoin d'énergie provocateur de destruction de la matière; et ce besoin d'énergie vient de ce que, notre température corporelle étant *supérieure à celle de notre milieu*, il en résulte pour nous une *perte incessante de calorique*. Cette perte de calorique, ce besoin d'énergie sont *proportionnels à l'étendue de notre surface cutanée*.

« La surface du corps crée ce besoin de deux façons.

« Tout le monde connaît aujourd'hui cette expérience de Ch. Richet. Un chien reste étendu immobile à l'air; sa température centrale s'abaisse. A un moment, le refroidissement provoque le *frisson*; quand le corps dans sa profondeur, quand le système nerveux central a atteint un certain degré de réfrigération, alors le frisson commence, alors se produit la série de secousses musculaires et immédiatement la température du corps se relève. Le dégagement de calories dépendant de la contraction musculaire s'est fait proportionnellement à la perte de calorique, qui elle-même a été proportionnelle au nombre de décimètres carrés de la surface. D'autre part, *certaines impressions de froid* à la peau activent les combustions et augmentent l'exhalation de l'acide carbonique, *avant même qu'il y ait eu abaissement réél* de la température des centres. La menace seule du refroidissement a suffi pour mettre l'organisme en garde. Ainsi le système nerveux, refroidi ou averti par les nerfs périphériques que la réfrigération est imminente, réagit et par des procédés divers augmente la destruction de la matière et en dégage la chaleur. Dans les deux cas, qu'il y ait soustraction de calorique allant jusqu'à l'abaissement de la température centrale ou excitation par le froid des nerfs périphériques, l'effet est proportionnel à l'étendue de la surface cutanée. Nous devons donc tenir compte d'un nouvel élément si nous voulons comparer deux individus au point de vue de l'activité avec laquelle ils élaborent la matière. Avec le poids, la taille, la proportion des substances constitutives, il faut considérer aussi la surface du corps.

« C'est chose connue déjà depuis longtemps et sur laquelle Ch. Richet surtout a insisté, que la production de la chaleur est, à poids égal, plus grande chez les petits animaux que chez les grands, parce que la surface cutanée, et par conséquent la déperdition du calorique, est comparativement plus considérable chez les petits que chez les grands.

« Mesurer le poids du corps ou la taille d'un malade, c'est chose facile et expéditive. Mais établir la proportion de ses matériaux constitutifs et déterminer sa surface, c'est chose plus difficile et qui réclame plus de temps. Ces deux données sont de telle importance qu'il faut cependant triompher des difficultés et ne pas les traiter avec moins de précision qu'une analyse d'urines.

« C'est assurément le kilogramme corporel qui fait l'urée, l'eau, l'acide carbonique, qui dégage la chaleur, mais il fait tout cela parce que c'est le caractère

et la condition de la vie. Il peut le faire plus ou moins, parce que la substance vivante est plus ou moins active par elle-même, abstraction faite des excitations. Mais cette activité peut être plus ou moins incitée par les sollicitations qui lui viennent de la surface et proportionnellement à cette surface. Chaque kilogramme est à la fois desservi et sollicité par un certain nombre de décimètres carrés de surface cutanée, par où se dégagent les calories qu'il a produites et qui reçoivent et transmettent aux centres nerveux les impressions qui se réfléchiront sur lui pour l'inciter à détruire à nouveau de la matière et à fournir de nouvelles calories.

« La clinique s'est jusqu'ici peu préoccupée de déterminer la surface du corps. Cette détermination est cependant aussi utile qu'une analyse d'urine et, sans cette détermination, les résultats de l'analyse ne livrent pas toute leur signification. Si le clinicien n'a pas jusqu'ici dirigé son esprit vers ces conceptions et s'il n'a pas abordé ces recherches, ce n'est pas un motif pour qu'il se détourne d'une voie qui peut le conduire à un but d'où il pourra mieux voir et mieux mesurer les besoins de ses malades et diriger son action pour leur plus grand profit. J'ai la conviction que, sans ces notions, on risque de faire fausse route dans l'intelligence et dans la *curation de l'obésité* et de tant d'autres maladies qui s'associent naturellement à l'obésité, comme le *diabète*, la *goutte*, la *lithiase biliaire*. Sans ces notions on ne saura pas régler le *régime dans les fièvres*. Sans elles on ne soupçonnera pas le danger qui menace les *individus marastiques*, et en particulier les *femmes atteintes d'anorexie*.

« Je pense, par un exemple, faire comprendre l'importance pratique de ces notions. Je prends un homme moyen, de taille plutôt petite; cette taille est de $1^{m},525$. Il est de corpulence ordinaire, il pèse 64 kilogrammes. Sa surface, déterminée par un procédé que je vous indiquerai plus tard, est de 192 décimètres carrés, ce qui attribue 3 décimètres carrés à chaque kilogramme comme surface d'émission. Le calcul accorde à cet homme 9728 grammes d'albumine fixe appartenant aux cellules ou à la substance solide ou demi-solide intercellulaire.

« Ce même homme devient *obèse;* il va peser 125 kilogrammes. Sa surface est alors de 225 décimètres carrés, le kilogramme n'a plus que 1,8 décimètre carré pour surface d'émission. L'augmentation de son poids n'étant due qu'à la graisse, nous admettrons qu'il a encore 9728 grammes d'albumine fixe.

« Supposons, au contraire, que cet homme soit devenu *très maigre.* Il ne pèse plus que 27 kilogrammes. Sa surface est alors de 117 décimètres carrés, soit 4,3 décimètres carrés par kilogramme. La diminution de son poids porte sur tous ses éléments constitutifs; son corps ne contient plus que 4104 grammes d'albumine fixe, pas la moitié de ce qui existait quand il était sain ou quand nous le supposions obèse.

« La perte de calorique, partant le besoin d'énergie sont proportionnels aux surfaces d'émission. Dès lors, tandis que l'homme encore normal a besoin d'aliments combustibles comme 192 pour tout son corps et qu'il lui en faut comme 3 pour chaque kilogramme, si cet homme devient obèse il lui en faut comme 225 pour tout son corps et comme 1,8 pour chaque kilogramme; et si ce même homme devient maigre il lui en faudra seulement comme 117 pour tout son corps, mais il en exigera comme 4,3 pour chaque kilogramme.

« Les besoins de l'obèse sont, ce qu'on ne soupçonne guère, doubles de ceux de l'homme sain, mais pour l'unité de poids il lui faut presque moitié moins.

L'homme marastique a besoin de moins d'aliments que l'homme normal, moins des deux tiers, mais pour l'unité de poids il lui en faut environ une fois et demie autant qu'à l'homme normal.

« Voulez-vous savoir ce que sont comparativement les sollicitations qui, dans les trois circonstances, viennent de la périphérie et provoquent les tissus vivants, ou, si vous voulez, l'albumine, à dégager l'énergie de la matière circulante et au besoin d'elle-même, vous trouverez que chez l'homme en question, 1 kilogramme d'albumine a pour surface de sollicitation et d'émission 19,7 décimètres carrés à l'état normal, 23,1 s'il est obèse, 28,7 s'il est marastique. En d'autres termes, vous arrivez à ce résultat encore inattendu que la sollicitation à la destruction est le moins intense dans l'état normal, qu'elle augmente dans l'obésité, qu'elle augmente plus encore dans le marasme, que la nature lutte pour les obèses, mais qu'elle combat contre ceux qui tombent dans la consomption, d'où résulte pour nous l'obligation pressante de savoir, de veiller et d'agir.

« Si l'on veut provisoirement laisser de côté la considération des déviations nutritives qui ont pu engendrer l'obésité et le marasme, on voit que les tendances à la destruction et que les besoins de l'organisme ne peuvent être compris et déterminés que si l'on a au préalable établi ce que sont le poids, la surface et la composition du corps. Cela revient à dire que, pour avoir l'intelligence des désordres et pour y porter remède, il faut déjà connaître ce qu'est le corps; que, contrairement à la méthode toujours suivie en pareille matière, il faut connaître l'état statique avant d'étudier l'état dynamique.

« Je pense montrer que nous avons des procédés expéditifs et suffisamment approximatifs, par conséquent cliniques, pour arriver à la détermination de ces données statiques, notamment de celles qui concernent la surface cutanée et la composition du corps. Mais il est une autre surface qu'il n'est pas moins important de considérer, parce que, si elle ne rayonne pas, elle est pourtant le siège d'une notable déperdition de calorique, c'est la *surface pulmonaire*. Il ne me paraît pas possible de la mesurer directement, mais on peut déterminer la portion de cette surface qui suffit pour mettre l'air inspiré en équilibre avec la température du corps et pour le saturer de vapeur d'eau. J'ai établi expérimentalement qu'à 37° une surface humide de 1 décimètre carré peut en une minute élever jusqu'à sa propre température et saturer, par évaporation de $0^{gr},12$ d'eau, 3 litres 539 d'air qui avant le contact avec la surface liquide était à 16° et marquait 71° à l'hygromètre. On en peut déduire que, pour une perte d'eau pulmonaire de 450 grammes en vingt-quatre heures, 2,5 décimètres carrés de surface respiratoire suffiraient pour échauffer et saturer l'air qui a emporté ces 450 grammes d'eau.

« La surface pulmonaire est incomparablement plus grande, mais les deux ou trois premiers décimètres carrés suffisent pour opérer totalement la déperdition de chaleur par évaporation de l'eau et par échauffement de l'air. Le reste de la surface complète l'absorption de l'oxygène et l'élimination de l'acide carbonique, laquelle emporte encore du calorique à raison de 127 calories par kilogramme d'acide carbonique, passant de l'état dissous à l'état gazeux. Dans un cas j'ai pu déterminer que la spoliation en calorique par le poumon avait été, par mètre cube d'air respiré, 5,98 calories pour échauffement de l'air, 18,57 calories pour évaporation de l'eau, 8,65 calories pour volatilisation de l'acide carbonique, en tout 33,20 calories par mètre cube d'air.

« Ce sont ces diverses mensurations qui offrent le plus de difficultés et dont l'adaptation à la clinique laisse le plus à désirer. J'ajoute qu'elles sont beaucoup moins importantes que les autres déterminations dont j'ai parlé précédemment.

« Je ne me dissimule pas le sentiment de révolte que ne manquera pas de provoquer chez le médecin la perspective de toutes ces mesures et le sentiment de découragement auquel il se laisserait aller, s'il se persuadait que la médecine ne peut se faire qu'à cette condition. Pendant longtemps encore on fera de bonne et utile médecine sans en passer par ces déterminations géométriques; mais il est une médecine où elles sont indispensables pour l'intelligence des faits pathologiques et pour l'institution d'un traitement, c'est la médecine qui vise les maladies de la nutrition. C'est pour elles surtout que le pathologiste devra établir la nature et l'intensité de la déviation nutritive en mesurant directement, autant qu'il sera possible, chacune des déviations et chacune des conditions qui provoquent ces déviations. Car si en physiologie on peut, pour certaines circonstances d'un fait, se fier aux moyennes normales, en pathologie il n'y a jamais place pour les moyennes. Le propre de la pathologie, c'est précisément de ne considérer que ce qui se dérobe à la règle, ce qui s'écarte de la normale. Pour édifier la théorie de la maladie, il faut plus de rigueur et de minutie dans l'étude de chaque cas particulier que pour se faire une idée d'une fonction normale. La théorie étant faite par le pathologiste, le clinicien s'en inspirera pour interpréter les faits qu'il observera, sans être obligé chaque fois de faire par lui-même la vérification expérimentale; mais le plus souvent il devra se renseigner sur les caractères de forme et de structure qui différencient son malade et qui influencent son activité. Il devra souvent aussi mesurer certaines manifestations de cette activité.

« De toutes ces mesures, une est encore impossible, c'est la calorimétrie directe, mais on peut tourner la difficulté; une autre est relativement longue et délicate, c'est l'analyse des urines; une autre est rendue difficile par l'imperfection de la technique, c'est l'analyse des échanges respiratoires. L'analyse urinaire est déjà acceptée ou subie. Ce sont là des mesures d'ordre dynamique. Pour le reste, à l'aide de formules et de trois mensurations faciles, le poids du corps, la taille et le tour de taille, on peut en vingt minutes arriver, avec une suffisante approximation, à connaître les conditions statiques qui influencent l'activité nutritive.

« Connaître les conditions anatomiques qui commandent la déperdition de la chaleur et imposent à l'organisme l'obligation de détruire de la matière pour en dégager de l'énergie en quantité égale à la quantité perdue, *à quoi cela peut-il aboutir pour la pratique* de la médecine?

« Cela aboutit d'abord à *établir le régime* dans les maladies, à *introduire avec les aliments les calories* qui auront l'occasion de se dégager par les décimètres carrés des surfaces d'émission, à *régler la température extérieure et l'état hygrométrique de l'air des pièces* où séjournent les malades, de manière à limiter la déperdition que provoquent à la peau et à la surface pulmonaire l'évaporation de l'eau et l'échauffement de l'air inspiré. On enveloppe déjà les malades de ces atmosphères chaudes et humides dans le traitement de certaines bronchites, de la diphtérie, en vue d'empêcher la dessiccation des surfaces enflammées ou de leur procurer le contact d'un air émollient. Il faut le faire aussi pour *épargner les combustions* intra-organiques dans les cas surtout où la surface cutanée est

trop grande pour le poids du malade. Inversement, il y a lieu parfois de *refroidir le milieu* ambiant ou de le *renouveler* par un *déplacement* continu de l'air, en vue d'augmenter la soustraction du calorique; il y a lieu même de recourir à la *balnéation froide* ou aux *bains tièdes*, qui sont plus réfrigérants que les froids, si l'on redoute l'hyperthermie. On préférera les *applications froides* si l'on a avantage à provoquer la destruction plus rapide de la matière, celle de la graisse chez l'obèse, celle du sucre chez le diabétique, celle de l'albumine même dans des états variés qui relèvent du ralentissement de la nutrition.

« On comprendra mieux le *danger de l'inanition* qui augmente la surface de déperdition par rapport au poids de la portion agissante du corps, qui du même coup ne reçoit plus, pour en dégager l'énergie, le combustible alimentaire. Il arrive alors que l'albumine fixe, dont la destruction se fait constamment, régulièrement, invariablement, même si les influences extérieures varient, est obligée de fournir l'énergie que l'organisme ne peut plus puiser ailleurs. Dans les conditions normales, *sur* 10 *calories que dépense l'organisme*, 2,5 *sont fournies par l'albumine fixe*, résultent de la désassimilation, *et* 7,5 *par la matière circulante*. Si chaque décimètre carré émet normalement 9 calories en vingt-quatre heures, et si à l'état normal le kilogramme est desservi par 3 décimètres carrés, ce qui suppose une production de 27 calories par kilogramme, dont 6,75 proviennent de la désassimilation, chez le marastique dont le kilogramme pourra être dépouillé de son calorique par 4,3 et même par 4,5 décimètres carrés de surface emportant 40 calories, il faudra que ces 40 calories soient dégagées par le kilogramme. Et si l'homme marastique est en abstinence, il faudra que la totalité de ces 40 calories soit fournie par l'albumine fixe, car nous supposons les aliments totalement supprimés et les réserves de graisse déjà épuisées. C'est une destruction six fois plus intense qu'à l'état normal. La destruction quotidienne normale de l'albumine fixe est environ 1/160$^{e}$, elle deviendra 1/27$^{e}$.

« L'action combinée de l'abstinence et de l'augmentation relative de la surface crée donc un danger pressant en augmentant la désassimilation dans des proportions énormes. La fièvre agit d'une façon analogue. La destruction de la matière n'est pas nécessairement augmentée chez le fébricitant; elle peut être diminuée, mais la diminution porte surtout sur la matière circulante, tandis que la matière fixe semble se détruire plus vite, même si l'on cherche à l'épargner par des ingesta combustibles faciles à digérer ou déjà prêts pour l'absorption. Dans les fièvres, mais surtout dans la fièvre à très longue durée des maladies chroniques, le médecin devra donc tenir compte de l'étendue de la surface cutanée, tant pour faciliter l'émission d'un calorique qui s'accumule, que pour épargner aux tissus une trop rapide destruction et pour régler le choix et la quantité des aliments en proportion avec la destruction. »

### *DÉTERMINATION DE LA SURFACE DE LA CORPULENCE ET DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU CORPS DE L'HOMME* (1)

« Si l'on veut estimer l'intensité de la vie, c'est-à-dire la rapidité avec laquelle se fait la rénovation moléculaire de la partie vivante du corps, il importe de pouvoir, soit par des mensurations directes, soit à l'aide de for-

(1) CH. BOUCHARD. Acad. des Sciences, 1897.

mules, arriver à apprécier avec une suffisante approximation la composition chimique et la surface du corps.

« Ce qui agit dans l'être vivant, c'est exclusivement la cellule, qu'on l'envisage soit dans son protoplasma albumineux, soit dans la masse nucléo-albumineuse de son noyau. C'est vrai même pour l'activité nutritive.

« L'albumine fixe, figurée, fonctionnante, est en état de constante *rénovation*; elle se détruit et se répare : c'est là essentiellement la vie. La phase de *destruction* de ce mouvement de rénovation, c'est la *désassimilation* qui se fait constamment et nécessairement, tant que la vie existe, et qui, en s'effectuant, dégage de l'énergie constamment et forcément, même s'il n'y a pas besoin d'énergie, même si cette énergie libérée est nuisible.

« D'autre part, cette albumine fixe, vivante, est l'*agent de la destruction de la matière organique circulante*, de la matière non vivante, que cette matière vienne du corps ou des aliments, qu'elle soit albumine, graisse ou sucre. Cette destruction de matière non vivante, opérée dans le corps par l'albumine vivante, c'est la *consommation fonctionnelle ou respiratoire qui se règle automatiquement*, non suivant l'abondance ou l'exiguïté des aliments, mais *suivant les besoins de l'organisme* : car cette destruction, elle aussi, dégage de l'énergie; elle en dégage proportionnellement aux besoins du fonctionnement, du mouvement en particulier, proportionnellement aussi aux pertes de calorique subies par l'économie.

« Si l'on suppose l'individu au repos, la consommation est en rapport avec la déperdition de chaleur et par conséquent avec le nombre des décimètres carrés de la surface.

« Il résulte de ce qui précède que la *désassimilation est proportionnelle au poids* du corps ou mieux au poids de l'albumine fixe et que la *consommation fonctionnelle* ou respiratoire est *proportionnelle à la surface du corps*.

« De là la nécessité de connaître : 1° le poids de la substance active, de l'albumine fixe; 2° l'étendue de la surface du corps et de la surface d'émission dévolue à l'unité de poids de la substance active, c'est-à-dire le nombre de décimètres carrés par lesquels s'élimine le calorique produit par la vie et le fonctionnement d'un kilogramme d'albumine fixe. On se rappellera qu'une part de ce calorique provient de la désassimilation de cette albumine fixe; qu'une autre part, extrêmement variable et souvent considérable par rapport à la première, provient de la consommation, c'est-à-dire de la destruction que cette albumine fixe fait subir à la matière circulante. On devra enfin se pénétrer de cette vérité : c'est que, si le kilogramme de substance active oblige chacun des décimètres carrés qui lui sont alloués à éliminer sa part des calories produites, inversement chaque décimètre de surface oblige le kilogramme à dégager les calories qu'il élimine. La température du corps n'est constante qu'à cette double condition : plus les pertes par la surface sont grandes ou, ce qui revient au même, plus la surface est grande pour l'unité de substance active, plus l'activité de cette substance se trouve sollicitée.

« Pour éviter la perte de temps considérable qu'exige une mensuration directe de la surface du corps, faite à l'aide des méthodes géométriques, on a cherché à calculer la surface, à l'aide de formules empiriques, en partant d'une mesure corporelle facile à prendre. La *formule de Meeh* déduit la surface du poids, qu'on peut, sans trop grande erreur, considérer comme égale au volume. Cette formule est la suivante : $12{,}3\sqrt[3]{P^2}$. Je l'ai appliquée à douze personnes dont j'avais

mesuré directement la surface et ai trouvé que, si elle est exacte pour l'homme très maigre, elle s'éloigne beaucoup de la vérité quand on l'applique à des individus de corpulence moyenne ou forte et qu'elle est inexacte pour la femme. J'ai pensé à substituer à cette formule empirique une autre formule qui tiendrait compte de deux mesures : le *poids* P et la *taille* H. J'assimilais alors la *surface du corps à celle d'un cylindre* qui aurait pour volume le volume du corps, qui est sensiblement égal à son poids, et pour hauteur la taille. La formule géométrique qui donne cette surface est $2\left(\frac{P}{H} + \pi H \sqrt[2]{\frac{P}{\pi H}}\right)$. En l'appliquant à des individus normaux, j'ai reconnu qu'il convient de multiplier le résultat obtenu par 1,57 s'il s'agit d'un homme, par 1,44 s'il s'agit d'une femme. Mais, quand on s'éloigne de la corpulence moyenne, il faut changer la correction.

« J'ai eu alors l'idée d'ajouter une troisième mesure, le tour de taille C, et ai assimilé la surface du corps à la surface courbe de deux troncs de cônes égaux appliqués par leur grande base, C étant la circonférence de cette grande base. Le calcul de cette surface suppose qu'on a déterminé les rayons R et $r$ de la grande base et de la petite base pour chaque tronc de cône. Le calcul portant sur un seul de ces troncs de cône, son volume $p = \frac{P}{2}$, sa hauteur $h = \frac{H}{2}$.

$$R = \frac{C}{2\pi}, \qquad r = -\frac{R}{2} + \sqrt[2]{\frac{3p}{\pi h} - \frac{3R^2}{4}}.$$

« La surface latérale d'un des troncs de cône est

$$\pi(R - r)\sqrt[2]{h^2 + (R - r)^2}.$$

« J'ai, à l'aide de cette formule, calculé la surface chez six hommes et chez six femmes, chez lesquels j'avais fait directement la mensuration par les moyens géométriques. La surface calculée était plus petite que la surface mesurée et réclamait, pour la correction, un multiplicateur qui se trouve indiqué pour chaque cas dans le tableau suivant :

| Corpulence. | Hommes. | Femmes. |
|---|---|---|
| Très obèse | 1.48 | 1.42 |
| Modérément obèse | 1,55 | 1.62 |
| Normal fort | 1,68 | 1,47 |
| Normal mince | 1,65 | 1,49 |
| Modérément maigre | 1,61 | 1.53 |
| Très maigre | 1,59 | 1,63 |

« On voit que le multiplicateur à l'aide duquel se fait la correction est peu différent de l'unité, et que les différents multiplicateurs, malgré la différence de corpulence des individus, diffèrent peu entre eux, ce qui est dû à l'introduction de la troisième mesure C.

« Cette formule, bien qu'elle me paraisse offrir plus de garanties que les précédentes et que celles qui vont suivre, a le tort grave de réclamer beaucoup de temps. Je pense que ceux qui reculeront devant les lenteurs de la mensuration directe, et qui cependant estimeront que l'exactitude des résultats compense la perte du temps, lui donneront la préférence.

« Cependant, j'ai cherché à simplifier, tout en tenant compte des trois mesures, et ai essayé cette autre formule $\sqrt[3]{P} \times \sqrt[2]{CH}$.

[P. LE GENDRE.]

« Je donne encore, pour les douze cas où j'ai vérifié cette formule, les multiplicateurs qui établissent la correction :

| Corpulence. | Hommes. | Femmes. |
|---|---|---|
| Très obèse | 3,31 | 3,24 |
| Modérément obèse | 3,55 | 4,14 |
| Normal fort | 3,98 | 4,00 |
| Normal mince | 4,31 | 3,93 |
| Modérément maigre | 4,01 | 3,91 |
| Très maigre | 4,08 | 4,46 |

« Pour des raisons que fera comprendre la suite de cette note, j'ai préféré revenir à la comparaison du corps au cylindre en assimilant la surface du corps à la surface latérale du cylindre et en tenant compte encore des trois mesures : la taille H, le poids P, le tour de taille C. J'ai, pour cela, associé ces mesures deux par deux et calculé la surface de trois cylindres. J'ai fait ensuite la moyenne des trois surfaces ainsi calculées, après avoir corrigé chacune d'elles par un multiplicateur fourni par la comparaison du résultat calculé avec le résultat de la mesure directe. Les formules géométriques de la surface de ces trois cylindres sont les suivantes :

$$CH, \qquad 4\pi\frac{P}{C}, \qquad 2\pi H\sqrt{\frac{P}{\pi H}}.$$

« En interposant, par le calcul, des formules intermédiaires entre les formules corrigées, vérifiées par la mesure directe, j'ai attribué pour chaque sexe, à des types de corpulence assez nombreux, des formules qui me semblent offrir une suffisante approximation. Mais je dois dire ce qui indique un type de corpulence.

« Il est difficile ou arbitraire d'assigner à un individu donné un type de corpulence, si l'on tient compte seulement de son poids et de la forme générale de son corps, telle que la vue la fait connaître. La corpulence est indiquée par le quotient du poids divisé par la taille; elle a pour formule $\frac{P}{H}$. Quelle que soit leur taille et quel que soit leur poids, les hommes qui ont le même quotient $\frac{P}{H}$ rentrent dans le même type de corpulence.

« Chez l'homme normal moyen, $\frac{P}{H} = 4,2$.

« Chez la femme normale moyenne, $\frac{P}{H} = 3,9$.

« L'homme n'est pas encore obèse quand sa corpulence s'élève à 4,8 ; il n'est pas encore maigre quand elle tombe à 3,6.

« La femme n'est pas encore obèse quand sa corpulence s'élève à 4,6 ; elle n'est pas encore maigre quand elle tombe à 3,1.

« Chez l'homme à partir de 5,4, chez la femme à partir de 5,0, c'est l'obésité manifeste qui peut monter jusqu'à 8, 9, 10.

« Chez l'homme à partir de 2,9, chez la femme à partir de 2,3, c'est le marasme qui peut descendre jusqu'à 2 et même jusqu'à 1,5.

« En ne tenant compte que des degrés de corpulence compris dans les limites extrêmes où ils se rencontraient chez les individus, hommes et femmes, dont j'ai mesuré directement la surface, j'ai pu dresser pour chaque sexe une échelle

de 13 degrés de corpulence, avec la formule correspondant à chaque type, qui permettra de déduire la surface du corps de la constatation des trois mesures : poids, taille, tour de taille.

HOMMES

| Corpulence $\frac{P}{H}$. | Surface du corps. |
|---|---|
| 8,6 | $0,39\,CH + 7,67\,\frac{P}{C} + 3,09\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 7,8 | $0,39\,CH + 7,97\,\frac{P}{C} + 3,13\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 7,0 | $0,39\,CH + 8,16\,\frac{P}{C} + 3,16\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 6,2 | $0,39\,CH + 8,41\,\frac{P}{C} + 3,2\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 5,4 | $0,39\,CH + 8,66\,\frac{P}{C} + 3,24\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 5,1 | $0,42\,CH + 8,68\,\frac{P}{C} + 3,37\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 4,8 | $0,45\,CH + 8,7\,\frac{P}{C} + 3,5\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 4,2 | $0,48\,CH + 8,53\,\frac{P}{C} + 3,47\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 3,6 | $0.51\,CH + 7,96\,\frac{P}{C} + 3,45\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 3,3 | $0,48\,CH + 7,89\,\frac{P}{C} + 3,38\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 2,9 | $0,45\,CH + 7,82\,\frac{P}{C} + 3,31\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 2,6 | $0,45\,CH + 7,78\,\frac{P}{C} + 3,31\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 2,3 | $0,45\,CH + 7,74\,\frac{P}{C} + 3,31\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |

FEMMES

| Corpulence $\frac{P}{H}$. | Surface du corps. |
|---|---|
| 7,0 | $0,38\,CH + 7,09\,\frac{P}{C} + 3,2\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 6,5 | $0,42\,CH + 7,06\,\frac{P}{C} + 3,25\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 6,0 | $0,45\,CH + 7,05\,\frac{P}{C} + 3,31\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 5,5 | $0,49\,CH + 7,0\,\frac{P}{C} + 3,36\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 5,0 | $0.53\,CH + 6,97\,\frac{P}{C} + 3,41\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 4,8 | $0,51\,CH + 6,88\,\frac{P}{C} + 3,18\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 4,6 | $0,49\,CH + 6,79\,\frac{P}{C} + 2,94\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 3,9 | $0,48\,CH + 6,64\,\frac{P}{C} + 3,03\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 3,1 | $0,47\,CH + 6,49\,\frac{P}{C} + 3,12\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 2,7 | $0,46\,CH + 6,95\,\frac{P}{C} + 3,17\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 2,5 | $0,44\,CH + 7,4\,\frac{P}{C} + 3,22\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 2,2 | $0,48\,CH + 7,24\,\frac{P}{C} + 3,48\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |
| 2,1 | $0.52\,CH + 7.07\,\frac{P}{C} + 3,74\,H\sqrt[2]{\frac{P}{3,14H}}$ |

« Si je donne la préférence à ces formules et si je leur sacrifie celles qui assimilent le corps à deux troncs de cône appliqués par leurs bases correspondantes, malgré la supériorité théorique de ces dernières, c'est parce que l'assimilation du corps à un cylindre donne à la formule $\frac{P}{H}$ de la corpulence une signification géométrique utilisable pour la détermination de la composition chimique du corps. $\frac{P}{H}$ est, en effet, un segment du cylindre corporel total, cylindre qui a 1 décimètre de haut, toutes les mesures étant en décimètres, P indiquant des kilogrammes ou des décimètres cubes, et la surface étant comptée en décimètres carrés. Ce segment, qui a 1 pour hauteur, a $\frac{P}{H}$ pour volume et a aussi $\frac{P}{H}$ pour surface de sa base. Pour tous les individus qui ont le même type de corpulence, ce segment est identique comme volume, comme composition. Les individus d'un même type ne diffèrent entre eux que par le nombre de cylindres superposés que représente leur corps. La surface latérale est aussi la même pour le segment cylindrique de chaque type. Mais cette surface géométrique est plus petite que la surface vraie; et, pour que l'assimi-

lation au corps soit parfaite, même en ce qui concerne la surface, il faut canneler ce cylindre sans modifier l'aire de sa base, augmenter la circonférence de cette base en la transformant en une ligne sinueuse qui pénètre dans l'intérieur du cercle et sort du cercle enlevant à sa surface des portions qu'elle lui restitue extérieurement, si bien que le périmètre et la surface latérale augmentent sans que le volume soit modifié.

« Ce segment de cylindre, abstraction faite de sa surface latérale, s'il a 1 comme hauteur et $\frac{P}{H}$ comme volume, c'est ce que je nomme le *segment anthropométrique.*

« Ce segment, chez l'homme normal, a la composition normale. Étant donné que 1 kilogramme moyen du corps de l'homme normal renferme : 160 grammes d'albumine, dont 151,5 d'albumine fixe et 8,5 d'albumine circulante; 130 grammes de graisse, 660 grammes d'eau et 50 grammes de cendres, le segment anthropométrique de l'homme normal moyen, dont le type $\frac{P}{H}$ est 4,2, a pour poids 4,200 grammes et renferme 636 grammes d'albumine fixe, 56 grammes d'albumine circulante, 546 grammes de graisse, 2,772 grammes d'eau et 210 grammes de cendres.

« L'obésité ne changeant rien à l'albumine, à l'eau et aux cendres, si chez un obèse $\frac{P}{H} = 8$, le segment anthropométrique pèsera 8,000 grammes, aura, comme le segment normal, 636 grammes d'albumine fixe, 56 grammes d'albumine circulante, 2,772 grammes d'eau, 210 grammes de cendres, mais il aura 4,546 grammes de graisse au lieu de 546 grammes; ce qui donne au kilogramme du corps la composition suivante : 79,5 d'albumine fixe, 4,5 d'albumine circulante, 346,5 d'eau, 26,5 de cendres et 543,5 de graisse.

« On comprend l'importance de cette notion. Tandis qu'on compare généralement 1 kilogramme d'individu à 1 kilogramme d'un autre individu pour l'estimation du taux de la nutrition déduit du poids des matériaux éliminés, on devra se pénétrer de cette idée, que ce qui est actif, ce qui subit ou provoque les destructions, l'albumine, qui compte pour 160 grammes dans 1 kilogramme d'homme normal, pourra ne plus compter que pour 84 grammes dans certains cas d'obésité.

« La possibilité de calculer rapidement la surface du corps, la notion du degré de corpulence correspondant au segment anthropométrique, la possibilité de calculer la composition de ce segment anthropométrique, nous mettent en état de calculer la quantité de l'albumine fixe, qui seule est active, et la surface d'émission qui est, pour chaque individu, attribuée à l'unité de poids de cette albumine fixe.

« Les produits de la nutrition, les produits chimiques : urée, acide carbonique, eau, et les produits dynamiques : calories, dépendent de la quantité de l'albumine fixe et de l'intensité de son activité. L'action de cette albumine chez l'homme au repos dépend surtout de l'étendue de la surface par où se fait la déperdition de l'énergie.

« Les notions précédentes aideront, je crois, à mesurer cette intensité de la nutrition [1]. »

(1) Reprenant cette question dans ses leçons de 1898, M. Bouchard a apporté aux formules des tableaux précédents certaines modifications qui seront publiées dans le t. III de son *Traité de pathologie générale* (en cours d'impression).

*RÉPARTITION COMPARATIVE, DANS LES DIVERS ÉMONCTOIRES, DE L'AZOTE ET DU CARBONE DE L'ALBUMINE ÉLABORÉE* [1]

« Dans mon enseignement de ces trois dernières années, j'ai insisté sur l'utilité qu'il y aurait, au point de vue de l'intelligence des actes de nutrition, à doser parallèlement, dans l'urine, l'azote et le carbone.

« Les défectuosités des méthodes de dosage du carbone total ont retardé l'utilisation pratique de cette méthode, et l'application n'en a été faite que dès le début de cette année, quand M. Desgrez, que j'avais prié de faire cette recherche, m'a proposé un procédé à la fois exact et expéditif. A cette même époque, Scholz entreprenait des recherches du même ordre à l'aide d'un procédé différent.

« Je compte la quantité de matières excrémentitielles d'après l'unité de temps de la sécrétion, l'heure, et d'après l'unité de substance active qui préside aux actions chimiques s'accomplissant dans l'économie, le kilogramme d'albumine fixe.

« L'heure moyenne d'un nychthémère, chez un homme de cinquante-neuf ans dont le kilogramme d'albumine fixe avait, pour la surface d'émission du calorique, 19 décim. carrés 47 au lieu de la moyenne normale 17 décim. carrés 93, fournissait une élimination de 43 milligr. 7 d'azote et de 45 milligr. 4 de carbone. Les proportions relatives varient suivant les heures :

| | Azote. | Carbone. |
|---|---|---|
| Heures moyennes. . . . | 43 milligr. 97 | 45 milligr. 4 |
| Heures de matinée.. . . | 47 — 0 | 41 — 4 |
| Heures d'après-midi. . . | 35 — 1 | 50 — 0 |
| Heures de nuit. . . . . . | 51 — 5 | 44 — 1 |

« Le rapport entre l'azote et le carbone urinaires et les quantités absolues de ces deux corps change donc rapidement au cours d'une même journée, et les écarts peuvent être considérables.

« En dehors de certaines lipuries, de certaines glycosuries et de certaines oxaluries alimentaires, on peut dire que tout le carbone des urines provient de l'albumine du corps ou des aliments. Le carbone des sucres et des graisses, pour la portion de ces aliments qui a été élaborée dans le sang ou dans les tissus, s'élimine par les poumons.

« La seule constatation de l'azote urinaire total et du carbone urinaire total peut nous aider à comprendre avec quelle intensité et avec quel degré de perfection se fait la transformation régressive de l'albumine.

« On sait que pour 1 d'azote urinaire total, il y a eu 6,736 d'albumine détruite dans l'organisme. Cette destruction se fait par hydratation, et le dédoublement de l'albumine qui s'hydrate donne du glycogène qui, s'hydratant à son tour, fournit pour 1 d'albumine 0,558 de glucose, soit 3,759 pour les 6,736 d'albumine et pour 1 d'azote urinaire.

« L'albumine contenait 1,051 d'azote et 3,610 de carbone. La glycose dérivée de cette albumine renferme 1,556 de carbone qui s'élimine par les poumons à l'état d'acide carbonique.

(1) Ch. Bouchard. Acad. des Sciences, 1897.

« De l'albumine détruite, 1,051 d'azote et 2,054 de carbone s'élimineront par l'intestin et par les reins. On a établi que pour 1 d'azote urinaire, il y a 0,051 d'azote fécal sécrété.

« Ces quantités de carbone ou des quantités intermédiaires se trouvent associées, dans les matières fécales, à 0,051 d'azote sécrété. C'est 1 d'azote pour 18,3 de carbone fécal, au moins, et 1 d'azote pour 25,3 de carbone fécal au plus. Or, les corps azotés les plus riches en carbone qu'on trouve dans les matières, les acides biliaires, ont, pour 1 d'azote, 22,5 de carbone. L'albumine élaborée, en dehors des principes excrémentitiels azotés, fournit donc à l'intestin des produits non azotés de son dédoublement. Ces corps sont surtout la cholestérine, et, accessoirement, les graisses.

« La répartition, aux émonctoires, de l'azote et du carbone de l'albumine élaborée se fait selon le tableau suivant :

« Pour 1 d'azote urinaire total correspondant à 6,736 d'albumine élaborée, il s'échappe : par les reins : 1,000 d'azote et de 1,12 à 0,760 de carbone; par l'intestin, 0,051 d'azote et de 0,934 à 1,294 de carbone; et enfin par les poumons, 1,556 de carbone. »

Utilisant les notions précédentes, M. Bouchard a imaginé une méthode qui permet d'évaluer l'activité de la destruction des tissus (*activité histolytique*) d'une manière plus rigoureuse qu'on n'avait pu le faire jusqu'ici. Pour évaluer l'activité de destruction de l'albumine, la technique consiste à doser l'azote urinaire total excrété par kilogramme du poids du corps et par heure, pendant une période de temps déterminée (4 heures). L'individu en expérience est à jeun depuis 15 ou 17 heures, c'est-à-dire dans des conditions où l'albumine détruite doit être presque exclusivement celle des tissus, l'albumine circulante étant réduite au minimum; il a vidé sa vessie avant l'expérience, il urine à la fin; il n'a pris pour boisson au début de l'expérience qu'une infusion de café contenant 50 grammes de sucre, fournissant 200 calories afin qu'il n'ait pas à détruire ses tissus pour fournir les calories nécessaires au maintien de sa température. Il demeure au repos pendant l'expérience, dans une température constante moyenne.

D'autre part, au moyen d'un appareil ingénieux M. Bouchard est arrivé à recueillir complètement les produits de la respiration (vapeur d'eau et acide carbonique) et à doser l'oxygène consommé dans un temps déterminé.

En combinant ces diverses données et la connaissance de la composition chimique du segment anthropométrique, il calcule les quantités d'albumine et de graisse qui se détruisent, la quantité de sucre détruit et de sucre transformé en graisse chez le sujet en expérience. Le détail de ces recherches se trouvera consigné dans son *Traité de Pathologie générale* (t. III, sous presse).

## *TAUX NUTRITIF INDIVIDUEL*

### CONSTITUTION — TEMPÉRAMENT

En dehors même des circonstances pathologiques, chaque individu, suivant son âge, son sexe, ses origines héréditaires, jouit d'un *taux nutritif* particulier, et chez lui les échanges nutritifs s'accomplissent avec une rapidité déterminée. Le taux nutritif est d'ailleurs capable de varier chez le même individu sans qu'il perde pour cela l'état de santé, mais dans des limites assez étroites et d'une manière passagère. On peut admettre que, malgré l'élasticité des variations individuelles, il y a un taux moyen inné.

Tout individu qui apporte en naissant un mode nutritif notablement différent de celui qui caractérise les autres individus sains de son âge, de son sexe et de sa race, ou un taux inférieur à la moyenne, est de ce fait prédisposé par son *innéité* à certaines maladies de la nutrition; cette innéité est le plus souvent la reproduction par *hérédité* d'une modalité nutritive analogue qui existait chez l'un ou l'autre des procréateurs ou chez les deux.

On peut encore concevoir que les conditions défavorables dans lesquelles ont pu s'accomplir la procréation et la gestation soient capables de créer un taux nutritif anormal dès la vie utérine.

Quoi qu'il en soit, il est hors de doute que certains individus naissent avec un type nutritif déjà dévié du type moyen de leur race. De ces déviations du type nutritif découlent probablement les tempéraments et les diathèses, mots si souvent employés en médecine, et sur la véritable signification desquels il nous paraît indispensable d'être fixé.

Une première confusion est fréquemment établie entre la constitution et le tempérament. M. Bouchard en a donné pourtant deux définitions qui ne prêtent pas à l'ambiguïté. « La *constitution*, dit-il, c'est tout ce qui concerne les variations individuelles dans la charpente et dans l'architecture du corps, dans la proportion des organes, des appareils, de l'organisme entier, dans l'adaptation physique de chaque partie à sa fonction, dans la répartition de la matière, soit dans la totalité de l'organisme, soit dans chaque élément. La constitution a trait à la structure du corps, elle est une caractéristique statique.

« Le *tempérament*, c'est tout ce qui concerne les variations individuelles de l'activité nutritive et fonctionnelle. Et comme, pour un même organisme et pour un même élément, l'intensité de la vie et l'intensité du fonctionnement se lient à l'intensité des transformations de la matière, le tempérament, c'est tout ce qui concerne les variations individuelles dans l'intensité des métamorphoses de la matière vivante. Le tempérament a donc trait à l'activité de l'organisme; il est une caractéristique dynamique » [1].

La constitution et le tempérament nous sont donnés par la naissance; tous deux se modifient par l'âge, tous deux peuvent être transformés par la maladie et l'hygiène.

Quand les variations individuelles dans l'intensité des mutations nutritives, ou dans le mode suivant lequel elles s'accomplissent, sont assez accusées pour

(1) Ch. Bouchard, *loc. cit.*

sortir des limites de l'état physiologique, quand elles aboutissent à rendre l'individu malade presque fatalement à une époque de sa vie, en faisant éclore chez lui certaines maladies spéciales, ou à imprimer un cachet particulier à l'évolution des maladies accidentelles qui lui surviennent, le mot de tempérament n'est plus suffisant pour caractériser l'anomalie de la nutrition. On doit alors employer le mot de *diathèse*.

## II

## LES DIATHÈSES OU PRÉDISPOSITIONS MORBIDES

Diverses définitions de la diathèse. — Est-ce un état morbide ou une prédisposition? Combien doit-on admettre de diathèses?

Les médecins des diverses époques ont tant différé sur le sens du mot *diathèse* qu'il semblait être devenu plus nuisible qu'utile dans la terminologie médicale et qu'on l'avait rejeté presque absolument, du moins dans l'École de Paris.

Bazin a commencé la réhabilitation de la conception des diathèses sur le terrain de la dermatologie; Trousseau, N. G. de Mussy lui étaient demeurés fidèles. « Quand nous admettons, écrivait ce dernier, des maladies constitutionnelles ou diathésiques, nous n'en faisons pas des entités abstraites, bien que nous ne puissions pas dire quelle est la modalité organique qui leur correspond. Nous affirmons qu'entre leurs manifestations morbides, qui se succèdent ou éclosent sous l'influence de causes exceptionnelles, il y a un lien constitutionnel, que derrière elles il y a un état anormal de la constitution, le plus souvent héréditaire; il s'accuse souvent dès l'enfance, il se révèle pendant le cours de la vie par des symptômes qui lui sont propres et il peut modifier avec plus ou moins d'énergie, par son intervention, la physionomie des maladies accidentelles ou même d'autres maladies constitutionnelles. Cette disposition anormale, cette modalité persistante de l'organisme vivant, nous l'appelons diathèse » (*Clinique médicale*, t. I, 1874).

Mais nul n'a mieux démontré que M. Bouchard, par un faisceau de preuves tirées de la chimie et de la statistique clinique, que le vocable diathèse, tant décrié par certains, pouvait encore rendre des services pour désigner tout un ordre de faits, auquel aucun autre mot n'est applicable, et que, à la condition d'en bien préciser la signification, on peut utilement l'employer. Cette précaution est nécessaire pour éviter diverses confusions qui règnent au sujet des diathèses non seulement dans l'histoire médicale, mais dans les livres contemporains.

Parmi les médecins qui emploient actuellement le mot diathèse, les uns y attachent la signification d'*état morbide*, apparent ou latent, les autres désignent seulement sous ce nom une *prédisposition* générale à contracter un certain nombre de maladies qui sont supposées avoir un lien commun.

M. Grasset est encore le défenseur de la première opinion, celle qui confond la diathèse et la maladie, opinion qui a été surtout représentée historiquement

par l'École de Montpellier [1]. Il définit la diathèse : « Une maladie générale, une affection, c'est-à-dire, dans le langage de l'École, une maladie spontanée émancipée de sa cause provocatrice, une affection chronique, c'est-à-dire, dont les actes manifestateurs sont lents ou, s'ils évoluent rapidement, sont séparés par des intervalles, enfin dont les manifestations sont multiples et variées (troubles fonctionnels, lésions anatomiques, troubles nutritifs). » En progrès sur Baumès qui admettait vingt-deux diathèses, M. Grasset appelle encore pourtant maladies diathésiques la syphilis, la goutte, la scrofule, la tuberculose, l'herpétisme, le cancer, le rhumatisme, l'impaludisme, l'alcoolisme.

Or, il n'y a même plus à discuter si l'on doit accepter comme diathèses les maladies virulentes ou parasitaires : la tuberculose, la syphilis, l'impaludisme. L'alcoolisme n'est pas plus une diathèse que l'intoxication saturnine ou mercurielle. Cancer est un mot qui n'a presque plus de sens, s'appliquant à des faits trop disparates : beaucoup de néoplasmes malins ressortiront peut-être demain au parasitisme, et les troubles de la nutrition qui les accompagnent n'ont pas ce caractère d'être primitifs et permanents, d'affecter toutes les cellules de l'organisme, caractère indispensable, à notre avis, pour leur mériter l'épithète de diathésiques.

La plupart des contemporains et les maîtres de l'École de Paris ont adopté la seconde opinion, celle qui ne voit dans la diathèse qu'une prédisposition ; cette manière de voir est d'ailleurs en harmonie avec l'étymologie : diathèse veut dire disposition. M. Hallopeau [2] appelle diathèse « des modifications du type physiologique ayant pour effet de diminuer la résistance de l'organisme contre certaines affections et d'imprimer à ses réactions une physionomie spéciale ».

Pour nous, fidèle à l'enseignement de M. Bouchard, nous acceptons sa définition de la diathèse : « *Un trouble permanent des mutations nutritives qui prépare, provoque et entretient des maladies différentes comme formes symptomatiques, comme siège anatomique, comme processus pathologique,* » définition qui peut encore être abrégée par l'emploi de cette formule : *la diathèse est un tempérament morbide.*

M. Hallopeau admet trois diathèses : la scrofule, l'arthritisme et l'herpétisme. L'herpétisme ou dartre (Hardy) désigne surtout la disposition à contracter certaines maladies de la peau que rapprochent les unes des autres des tendances évolutives analogues. Des dermatologistes de la valeur de M. Ern. Besnier contestent la réalité de ce groupement.

M. Bouchard n'admet que l'arthritisme et la scrofule.

M. Lancereaux [3] « réserve le nom d'arthritisme à une maladie générale, d'origine infectieuse, le rhumatisme articulaire aigu, avec ses localisations multiples sur les synoviales, les plèvres, le péricarde, l'endocarde et toutes leurs graves conséquences : symphyse cardiaque, rétrécissement des orifices du cœur, embolies, hydropisies, etc. ». Mais il définit l'*herpétisme*, une névrose vaso-trophique, constitutionnelle et héréditaire, caractérisée par deux ordres de manifestations successives, les unes vaso-motrices appartenant à la première moitié de la vie, les autres trophiques faisant partie surtout de la dernière ». (Traitement de l'herpétisme, in *Traité de thérapeutique* d'A. Robin, fasc. I, 1895.)

(1) Art. DIATHÈSE du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.*
(2) *Pathologie générale*, 3e série, 1890.
(3) *Leçons de clinique médicale*, 3e série, 1890, p. 271. — Consulter aussi *Traité de l'herpétisme*, 1883.

« L'herpétisme, dit-il encore, pourrait être représenté par un arbre prenant ses racines dans le système nerveux et d'où partirait toute une série de branches plus ou moins malfaisantes. Les premières branches destinées à disparaître seraient représentées par les affections spasmodiques ou névralgiques, le prurit, la migraine, par des troubles vaso-moteurs, fluxions sanguines, épistaxis, hémorroïdes, hémoptysies, purpura, urticaire, herpès, acné, eczéma, lichen, psoriasis, troubles sécrétoires de l'estomac et des intestins. — Viendraient ensuite d'autres branches plus durables, qui seraient représentées par des troubles trophiques du cuir chevelu (calvitie), des ongles et de la peau; puis d'autres plus élevées, pour les désordres de même ordre portant sur les articulations (rhumatisme chronique), les aponévroses (rétraction de l'aponévrose palmaire) et les tendons (rétraction tendineuse), sur les veines (varices) et les artères (artério-sclérose). Cette dernière branche donnerait naissance à son tour à un certain nombre de rameaux : dystrophie cardiaque et asystolie, dystrophie rénale et urémie, dystrophie cérébrale (démence), hémorragie et ramollissement du cerveau (apoplexie et hémiplégie). Enfin deux branches des plus importantes, effets d'un désordre de la nutrition générale, viendraient quelquefois s'ajouter aux précédentes : l'uricémie, avec ou sans tophus, et la glycosurie (goutte et diabète).

Avec M. Bouchard nous n'admettons que deux diathèses, l'arthritisme et la scrofule.

## *RALENTISSEMENT DIATHÉSIQUE DE LA NUTRITION*

### I. — DIATHÈSE ARTHRITIQUE OU BRADYTROPHIQUE

Beneke, médecin à Nauheim, observant des enfants rachitiques, scrofuleux, obèses, avait été frappé chez eux de l'existence habituelle des sédiments uratiques dans les urines, de la fétidité des sueurs et de l'haleine; il en avait conclu à l'existence d'une lenteur plus grande dans les actes nutritifs, d'une oxydation imparfaite, et il avait admis un groupe de maladies caractérisées par le ralentissement de la nutrition. Il y rangeait le rachitisme, l'oxalurie, la goutte, l'obésité. C'était une prescience encore vague. Charcot avait signalé la coexistence du rhumatisme mono-articulaire ou chronique partiel avec les migraines, l'eczéma, la goutte. M. Bouchard a pu, en recueillant les plus imposants documents de statistique clinique, concernant les parentés morbides, démontrer la relation entre la goutte, l'obésité, le diabète, les lithiases, etc., et a établi l'existence du ralentissement des actes nutritifs, de la nutrition retardante, dans tout ce groupe de maladies.

M. Bouchard dit qu'il y a *nutrition retardante* :

1° Quand, après l'ingestion d'une quantité déterminée d'aliments, l'organisme met un temps plus considérable qu'à l'état normal pour revenir à son poids primitif;

2° Quand la ration d'entretien peut être plus faible que la normale;

3° Quand le poids du corps augmente avec la ration normale;

4° Quand, avec la ration d'entretien, la quantité des excreta est moindre que la normale;

5° Quand, pendant l'abstinence, la diminution du poids du corps est moindre que normalement;

6° Quand, pendant l'abstinence, la quantité des excreta est moindre que normalement;

7° Quand on voit apparaître dans les excreta des produits incomplètement élaborés, l'acide urique, l'acide oxalique, les autres acides organiques, les acides gras volatils;

8° Quand il s'accumule dans le corps un ou plusieurs principes immédiats, l'alimentation étant d'ailleurs normale;

9° Quand il y a, plus qu'à l'état normal, un abaissement de la température du corps pendant le repos et l'abstinence et particulièrement pendant le sommeil.

Ces neuf caractères s'enchaînent, mais on peut rarement les constater tous. Il suffit qu'un seul parmi eux soit nettement établi. Or on les rencontre isolés ou associés dans un certain nombre de maladies qui se retrouvent fréquemment chez le même individu à divers âges, ou dans une même famille dans plusieurs générations, ou chez plusieurs membres de la même génération. Ces maladies sont : la dyscrasie acide, l'oxalurie, la lithiase biliaire, l'obésité, le diabète, la gravelle et la goutte.

Ces maladies, qui diffèrent d'ailleurs entre elles par le siège, la nature du processus, l'évolution, les lésions, ont pourtant une sorte de parenté; on dit que c'est une même famille de maladies. Le lien qui les unit, c'est un même trouble de la nutrition, une diathèse, « que l'on pourrait appeler *oligotrophique*, pour indiquer que la nutrition transforme moins de matière en un temps donné; ou *ocnotrophique*, pour indiquer la paresse des mutations nutritives ». M. Bouchard a préféré adopter un néologisme proposé par M. Landouzy et la nommer *bradytrophique*, en raison de la lenteur des mutations nutritives. Mais l'usage a jusqu'ici prévalu de nommer cette diathèse l'*arthritisme*, et les maladies de cette famille *maladies arthritiques*, en raison de l'existence fréquente chez les individus qui présentent ces maladies ou chez leurs parents du rhumatisme et de la goutte, confondus par les anciens sous le nom d'*arthritis*.

Les maladies arthritiques sont l'obésité, le diabète, la goutte, la gravelle et la lithiase biliaire [1]. Elles ont toutes comme caractéristique commune un ralentissement des mutations nutritives, d'où résultent des changements chimiques dans la composition des humeurs, et par suite dans celle des éléments anatomiques que ces humeurs imprègnent. Ou peut-être vaut-il mieux dire que la cellule est primitivement atteinte dans sa nutrition; soit parce qu'elle dérive de cellules ancestrales elles-mêmes perverties, soit parce que des influences acquises ont altéré son fonctionnement régulier. Car il est naturel d'admettre que la cellule, fabriquant des produits chimiques anormaux, livre aux humeurs qui la baignent ces produits viciés de sa dénutrition et altère secondairement ceux-ci. Conception ingénieusement développée par

[1] En admettant même que la précipitation de la cholestérine et de la chaux dans les voies biliaires s'opère nécessairement par l'intermédiaire de l'infection microbienne, comme le soutiennent les plus récents auteurs (Naunyn, Gilbert et Fournier, etc.), il n'est pas moins certain, de par la statistique clinique, que cette lithiase ne se rencontre guère que chez les individus offrant les caractères de la nutrition retardante. Aussi maintenons-nous la lithiase biliaire parmi les maladies arthritiques.

Charrin (Leçon d'ouverture du cours de Médecine au Collège de France, 1897).

En outre, dans la goutte il y a déjà quelque peu de lésions histologiques; on voit apparaître une tendance à la prolifération des éléments anatomiques, à la formation de cellules nouvelles.

Mais cette prolifération se trouve encore plus accentuée dans les maladies qu'on est convenu d'appeler *rhumatismales* : en tête de celles-ci l'usage est de placer le rhumatisme articulaire aigu (polyarthrite aiguë fébrile), — et pourtant il est démontré que c'est une infection ; mais cette infection requiert pour son développement un terrain spécial ; — puis viennent les diverses formes du rhumatisme chronique (rhumatisme partiel, nodosités d'Heberden, rhumatisme chronique fibreux et osseux), et diverses affections musculaires, nerveuses, cutanées ou muqueuses, qu'on a réunies sous le nom de rhumatisme abarticulaire (rhumatisme musculaire, coryza à répétition, asthme, bronchite sibilante et emphysème aigu, certains troubles gastriques, des dermopathies comme l'eczéma et l'urticaire, migraines, névralgies diverses).

« L'arthritisme, écrivait G. de Mussy, a pour type l'attaque de goutte franche, mais chez les goutteux et dans leur race on voit alterner ou coïncider avec cette manifestation typique des accidents très divers, comme des névroses, l'hypocondrie, l'asthme, les névralgies à localisations diverses, la migraine, la gastralgie, l'hystérie, comme aussi des maladies du système tégumentaire. Il faut mettre au compte de l'arthritisme un grand nombre d'affections cutanées, beaucoup d'affections des membranes muqueuses qui se traduisent par des catarrhes ou par d'autres troubles fonctionnels de ces membranes, des anomalies des sécrétions qui expriment souvent des altérations profondes de la nutrition et peuvent aboutir à des productions morbides, comme les gravelles biliaire et urinaire. Enfin, comme conséquence ultime, l'arthritisme peut produire des néoplasies, des dégénérescences, des dyscrasies. La glycosurie et l'albuminurie lui sont souvent imputables. Les lésions cardiaques et vasculaires en sont fréquemment la conséquence et servent d'intermédiaire entre cette diathèse et d'autres lésions qui se rencontrent le plus souvent dans les races goutteuses, comme les hémorragies et les ramollissements du cerveau, les gangrènes par oblitération artérielle, etc. » Cette énumération surprend au premier abord par son abondance. Il y a là bien des états morbides et des affections, des maladies et de purs syndromes; mais, quand on réfléchit, on s'explique la juxtaposition de tous ces troubles telle qu'elle nous est présentée par un médecin voué à la seule observation clinique : tendance aux manifestations fluxionnaires et douloureuses, hypercriniques et catarrhales, et, en tenant compte du rôle prédominant joué par le système des vaso-moteurs, perturbation originelle de la cellule nerveuse qui tient sous sa dépendance la circulation générale et la circulation locale, les sécrétions et les échanges interstitiels.

On a donc pu voir dans l'arthritisme une déviation primitive de la nutrition de la cellule nerveuse. Mais les anatomistes, les physiologistes et les chimistes ont rivalisé d'ingéniosité dans la construction d'hypothèses pathogéniques.

Hanot relevait dans l'arthritisme « un état constitutionnel caractérisé, entre autres éléments constitutifs, par une viciation ordinairement congénitale et héréditaire de la nutrition du tissu conjonctif et de ses dérivés, qui deviennent des tissus de moindre résistance. » Par suite, la vulnérabilité du tissu conjonctif

avec tendance à l'hyperplasie, à la transformation fibreuse, à la rétraction fibreuse, explique la fréquence des scléroses viscérales; l'arthritisme exercerait une véritable influence sclérogène. M. Henry Cazalis a développé fort habilement ce thème (*Contribution à la pathogénie de l'arthritisme*, Paris, 1895).

M. Renaut, de Lyon, a émis une vue théorique qu'il résume ainsi : « Le siège des opérations aberrantes qui, dans leur complexité, réalisent l'arthritisme en général, me paraît résider dans le tissu conjonctif lâche. Cette localisation m'apparaît comme un effet secondaire et non comme un phénomène primitif. Le *primum movens* de l'arthritisme est à mes yeux la rupture du parallélisme entre le déploiement de force neurale et le déploiement de force musculaire. Ce n'est pas un ralentissement de la nutrition qui commande la mise en train des complexus arthritiques, c'est l'exagération, la surproduction de force neurale qui, faute de trouver à s'utiliser en suscitant des mouvements corrélatifs, se dépense en actes interstitiels aberrants. L'énergie potentielle développée use les centres nerveux encéphaliques en actes psychiques, se déploie en combustions inter-organiques non motivées (azoturie, oxalurie, phosphaturie, mouvements congestifs). Les éléments migrateurs, restant plus longtemps dans un milieu intérieur (tissu conjonctif) à plasma vicié, s'emploient en échanges dont les collagènes font les frais. La stase lymphatique, invisible, mais réelle, devient à son tour la cause d'une multitude de lésions, les unes irritatives, les autres toxiques. L'homme moderne paie sa supériorité cérébrale; il paie aussi l'aide qu'il se fait donner par les animaux et par les machines, il paie son absence de sobriété. L'arthritisme le punit d'avoir fait en sorte que chez lui le liquide nourricier primordial, la lymphe, ne circule plus qu'à petite vitesse au sein du milieu intérieur connectif. »

La tendance à la néo-formation cellulaire constatée dans plusieurs maladies arthritiques pourrait peut-être être invoquée pour expliquer la fréquence des néoplasmes chez les arthritiques et plus particulièrement des épithéliomas, que la clinique a depuis longtemps signalée et sur laquelle a insisté Verneuil dans son enseignement.

Mais, si cette tendance à la prolifération épithéliomateuse est un fâcheux apanage des arthritiques, d'autre part leur aptitude à réaliser souvent du tissu fibreux est pour eux une sauvegarde contre l'invasion tuberculeuse. Pidoux avait signalé la marche relativement bénigne de la phtisie chez les arthritiques. Des observateurs comme N. G. de Mussy, Lasègue, ont confirmé cette vue, que corroborent encore des témoignages plus récents. M. Huchard a insisté en outre sur le rôle que joue la tendance des arthritiques aux congestions (*Assoc. française pour l'Av. des Sc.*, Congrès de Rouen, 1883). En 1890, Sokolowski rappelait et la marche fibreuse de la phtisie chez les arthritiques, et la fréquence des hémoptysies.

La facilité avec laquelle les congestions et les hémorragies se font chez les arthritiques, qui incitait Cazalis à dénommer l'arthritisme la *diathèse congestive*, est une caractéristique clinique fort importante; elle suppose une instabilité très grande de la tension vasculaire, une sensibilité excessive des réflexes nerveux dans le système vaso-moteur; elle se lie à la grande nervosité qui est d'observation journalière chez les arthritiques. L'expression de *neuro-arthritisme* est une étiquette heureusement choisie pour catégoriser une variété fréquente d'arthritisme, résultat de la convergence de l'hérédité névropathique et de

l'hérédité arthritique, de l'association de la diathèse arthritique et du tempérament nerveux.

Sous des influences hygiéniques ou pathologiques, les caractéristiques chimiques et cliniques de l'arthritisme peuvent apparaître chez des individus qui n'offraient pas de par leur hérédité et leur innéité les attributs de cette diathèse. Ainsi chez des tuberculeux à évolution lente on peut voir survenir des phénomènes d'arthritisme : leurs lésions pulmonaires s'indurent et guérissent; ils engraissent, éliminent de l'acide urique en abondance, deviennent dyspeptiques; ils peuvent rester sujets, comme les arthritiques, à des bronchites catarrhales, qui ne réveillent plus leurs foyers tuberculeux éteints. Cette diathèse urique artificielle, acquise, a été expliquée par les influences combinées de la suralimentation, de l'absence d'exercices de la diète lactée, et peut-être des troubles de la circulation porte, dus aux phénomènes abdominaux si fréquents dans la phtisie qui, retentissant sur le foie, détermineraient par son intermédiaire la formation exagérée d'acide urique (Sokolowski) [1].

Dans des intoxications chroniques qui ralentissent la nutrition (plomb, alcool), on voit se produire certains phénomènes qui rappellent l'arthritisme, et dans la dilatation de l'estomac M. Bouchard a vu la source d'une sorte d'arthritisme, y compris même des altérations articulaires.

## II. — DIATHÈSE SCROFULEUSE

Ancienne conception de la maladie scrofuleuse. — Démembrement de la scrofule-maladie au profit du parasitisme. — Scrofule et tuberculose. — Causes de la scrofule. — Scrofule et végétations adénoïdes. — Tempérament lymphatique et diathèse scrofuleuse. — Parenté de l'arthritisme et de la scrofule. — Thérapeutique de la scrofule.

La *scrofule* a été considérée longtemps comme une maladie, la maladie scrofuleuse (Lugol). On lui décrivait des stades.

La *période prodromique* était constituée par ce qu'on nommait l'*habitus scrofuleux*; les caractères de ce prétendu habitus étaient, d'ailleurs, aussi incohérents que possible; toutes les oppositions s'y trouvaient assemblées; on voyait parmi les scrofuleux des gras et des maigres, des individus colorés et d'autres pâles, des enfants engourdis et d'autres à l'aspect éveillé. La lèvre supérieure épaisse est un trait commun à tous, et c'est à peu près le seul; encore n'est-il point exclusif au facies des scrofuleux.

La *scrofule confirmée* était divisée en quatre périodes :

Dans la première s'observaient les gourmes, c'est-à-dire l'eczéma et l'impétigo, que l'on confondait plus anciennement encore sous le nom d'*achor*, la blépharite chronique, le coryza chronique, l'otorrhée, les grosses amygdales et les adénites aiguës pouvant suppurer.

On rattachait à la deuxième période les inflammations de la peau et des muqueuses susceptibles de donner lieu à des productions exubérantes ou de s'ulcérer (scrofulides plastiques et ulcéreuses), les adénites chroniques cervicales suppurées avec fistules et cicatrices déprimées (écrouelles).

Dans la troisième période, on plaçait les abcès froids des tissus cellulaire,

[1] *Einige Bemerkungen*, etc. (Rapport entre la diathèse urique et la tuberculose pulmonaire.) *Deutsch. Arch. f. Klin. med.*, XLVIII, 1891.

ganglionnaire, périostique, les périostites plastiques et les hyperostoses. les caries, le spina-ventosa, les nécroses, les tumeurs blanches.

La quatrième période comprenait les affections des viscères, comme la phtisie bronchique, pulmonaire et pleurale, la phtisie abdominale ayant pour points de départ l'intestin et les ganglions mésentériques (carreau); on admettait encore des lésions scrofuleuses de la prostate, de la vessie, du rein, du testicule, de l'ovaire, des corps vertébraux, du cerveau.

Enfin le scrofuleux, après avoir traversé toutes les périodes précédentes, aboutissait à la *cachexie scrofuleuse* par la diarrhée, les suppurations, l'albuminurie, la dégénérescence amyloïde.

Cette scrofule-maladie, qu'en reste-t-il aujourd'hui? — A peu près rien. Depuis trente ans, les progrès de l'anatomie pathologique, de la bactériologie, l'ont démembrée et sont venus lui arracher successivement les fleurons de sa couronne.

L'achor, c'était la réunion des teignes, dont la nature parasitaire a été prouvée (le favus et l'herpès tonsurant), de l'impétigo pustuleux, qu'on sait être inoculable et auto-inoculable, de l'acné varioliforme contagieuse et parasitaire. Parmi les autres accidents de la scrofule primaire, la kératite interstitielle a été rattachée à la syphilis héréditaire par Hutchinson. Les autres manifestations oculaires sont des inflammations microbiennes banales.

Entre les accidents de la deuxième période de la scrofule, les scrofulides ulcéreuses et plastiques ont été démontrées tuberculeuses par le microscope, par l'inoculation aux animaux, par la présence des bacilles. L'adénite caséeuse est une tuberculose ganglionnaire : la lésion histologique, l'inoculation de la culture, sont venues l'attester.

La troisième période de la scrofule-maladie comprenait des affections qu'il a fallu rattacher à la tuberculose et à la syphilis.

Les déformations osseuses du squelette des membres inférieurs, telles que le tibia de Lannelongue avec une incurvation apparente, une surface arrondie et noueuse au lieu de la crête, sont le résultat d'une hyperostose syphilitique.

Quant aux abcès froids, aux gommes scrofuleuses, on trouve des tubercules dans leurs parois (Brissaud et Josias). Les tumeurs blanches, la carie, sont des arthrites et des ostéites tuberculeuses. Les observateurs qui ont enlevé successivement à la scrofule toutes ces altérations ont d'abord invoqué l'histologie pathologique; ils ont montré dans les lésions scrofuleuses le follicule tuberculeux ou tubercule embryonnaire, qu'on a appelé scrofulome. La conviction n'a été complète dans l'esprit de tous les médecins que quand les arguments histologiques ont été corroborés par les inoculations positives (Lannelongue), la recherche des bacilles (Schuchart et Krause, Bouilly, Hauzler), quand Verneuil a eu montré l'auto-infection des individus atteints de lésions tuberculeuses aboutissant à la tuberculisation du poumon et des méninges.

L'étude du lupus a été longtemps infructueuse au point de vue de la démonstration de sa nature tuberculeuse. M. Cornil, Leloir, n'y trouvaient pas de bacilles, mais obtenaient des inoculations positives; à la clinique de Halle, Volkmann et ses élèves ont toujours trouvé des bacilles tantôt rares, tantôt nombreux. Aujourd'hui, le doute n'existe plus. Leloir a prouvé que le lupus tuberculeux est toujours de nature bacillaire; il ne conservait de doute que pour le lupus érythémateux.

On a méconnu longtemps la nature tuberculeuse des lésions cutanées dites

scrofuleuses et de certaines lésions viscérales, qui, primitives, restent longtemps locales. Mais, pour le testicule (Reclus et Malassez), l'utérus (Brouardel), l'appareil urinaire (Guyon, Tapret), il a été démontré que les tubercules pouvaient exister dans ces organes sans tubercules pulmonaires. Quant à la phtisie dite scrofuleuse, elle ne diffère en rien au point de vue histologique de la phtisie tuberculeuse des non-scrofuleux.

Récemment, M. P. Gallois a cherché à identifier la scrofule avec la maladie de Meyer, les végétations adénoïdes du pharynx nasal. Il rapproche la rhinite chronique, les signes d'occlusion nasale, l'otorrhée, la carie du rocher, fréquentes chez les adénoïdiens, et l'adénite cervicale qui peut être la conséquence de lésions insoupçonnées du nez et de la gorge; il estime que les végétations adénoïdes peuvent souvent servir de portes d'entrée à la tuberculose comme à d'autres infections.

Les enfants adénoïdiens, cultivant dans leur cavum de nombreux microbes en permanence, sont chroniquement soumis à une toxi-infection qui les rend moins résistants et trouble leur nutrition. « La scrofule n'est pas une maladie. C'est un drame clinique dans lequel entrent en scène successivement des personnages divers; parmi eux le bacille de Koch finit par jouer le grand rôle. Ce drame a trois actes, qui correspondent d'ailleurs à peu près à la chronologie admise par Bazin. Dans le premier, nous voyons des lésions diverses, cutanéo-muqueuses, telles que impétigo, lupus, conjonctivites, rhinites et surtout végétations adénoïdes. De ces lésions, quelques-unes sont déjà de nature tuberculeuse; mais, qu'elles le soient ou non, elles ouvrent des portes à des infections multiples. Dans le deuxième acte, la scène se passe dans les ganglions. Nous sommes à l'étape lymphatique de l'infection. Mais l'infection peut être due à des microbes pyogènes aussi bien qu'au bacille tuberculeux. Elle peut être produite par une invasion massive ou, au contraire, par une infiltration lente réalisant une sorte de microbisme latent. Enfin, dans le troisième acte, le bacille de Koch occupe toute la scène et peut déterminer des lésions viscérales diverses. »

Cette vue est ingénieuse, elle n'explique toujours pas pourquoi les végétations adénoïdes se développent si facilement chez certains sujets et pourquoi chez eux le système lymphatique s'infecte si aisément.

D'ailleurs, s'il y a beaucoup de scrofuleux atteints de végétations adénoïdes, il y a nombre d'adénoïdiens qui n'ont ni adénopathies cervicales, ni autres stigmates de scrofule; il y a des adénopathies et le cortège scrofuleux chez des individus qui n'ont pas d'adénoïdes. Enfin on a beau guérir les adénoïdes, on ne supprime pas chez le scrofuleux qui en était porteur les principaux attributs de sa diathèse.

H. Leloir, Aviragnet, disent que le lymphatisme est un état physiologique, l'état normal de l'enfant pendant les premières années de la vie : les espaces lymphatiques du derme et de l'hypoderme sont plus dilatés, ainsi que les troncs qui leur font suite, et les ganglions auxquels ils aboutissent sont hypertrophiés. « Cette dilatation, cette hypertrophie du système lymphatique, caractérisées cliniquement par une bouffissure générale du tissu cellulaire et un engorgement des ganglions, disparaissent ordinairement au bout de quelques années. Mais elles peuvent persister. Le tempérament lymphatique est alors constitué.... S'il s'exagère encore, le tempérament lymphatique est franchi, nous sommes en présence du lymphatisme pathologique, du scrofulisme de Villemin. »

M. Camescasse propose de considérer la scrofule comme une persistance anormale et une augmentation du lymphatisme physiologique sous l'influence d'infections précoces et multipliées par les staphylocoques [1].

Depuis qu'on a arraché successivement à l'antique scrofule ce qui appartient au parasitisme, à la syphilis, au tubercule, on a pu croire qu'il ne lui restait plus rien. — Il faut pourtant reconnaître qu'il lui reste quelque chose, un commencement et une fin, des maladies vulgaires, les unes protopathiques, aiguës, les autres deutéropathiques, chroniques. Aucune de ces maladies n'est spécifique par sa cause; l'enfant est seulement plus susceptible aux causes banales de ces maladies, engendrées presque toutes par les microbes vulgaires, pyogènes ou saprophytes, qui vivent normalement sur les surfaces cutanées et muqueuses [2] : ce sont les troubles digestifs qui provoquent chez lui l'eczéma et favorisent l'apparition de l'impétigo, le froid qui amène le coryza et l'angine; toutefois, sans doute, il faut le reconnaître, plus souvent chez les enfants dits scrofuleux que chez les autres.

Ces diverses maladies n'ont d'abord rien de spécial dans leurs symptômes et leur évolution; mais, au bout de quelque temps, on constate que le processus inflammatoire marche moins franchement dans ses phases régressives; dans les parties jadis enflammées, il reste de l'empâtement, de la tuméfaction, une hypertrophie; la réaction n'est pas complète, la maladie s'achemine vers un état chronique dans lequel la moindre cause ramène l'état subaigu. Il y a donc au début chez certains enfants une disposition durable, qui rend plus facile et plus fréquent le développement de maladies fluxionnaires, hyperémiques, catarrhales, inflammatoires de la peau, des muqueuses nasale et oculaire, pharyngée et bronchique, de l'amygdale, — maladies qui, par leur répétition et leur tendance de plus en plus marquée à la chronicité, engendrent l'habitus dit scrofuleux, l'épaississement des traits du visage, des ailes du nez et de la lèvre supérieure, etc. Cette turgescence de la face résulte de la gêne de la circulation lymphatique. Mais dans tout cela il n'y a rien de spécifique.

Peut-être y a-t-il, chez les individus sujets à ces fréquentes inflammations si lentes à se résoudre, une constitution chimique spéciale des tissus et des humeurs; nous savons bien peu de chose sur ce point. Beneke a trouvé que dans le tissu osseux non malade d'un sujet scrofuleux il y avait 64,4 pour 100 d'eau au lieu de 15,6 pour 100 que contient le tissu osseux d'autres individus du même âge ; il y a donc diminution proportionnelle de la partie calcaire, de la matière azotée et de la graisse.

Les tissus conjonctifs sont de mauvaise qualité. Constantin Paul avait signalé avec raison comme stigmate de scrofule chez certaines jeunes filles les déchirures multiples du lobule de l'oreille, consécutives aux poussées d'angioleucite impétigineuse rendant impossible le port des pendants d'oreilles, même les plus légers.

Mais ce n'est pas seulement dans la composition chimique, statique, des tissus qu'il faut chercher la caractéristique de la scrofule, c'est plutôt dans le mode

(1) Société de thérapeutique de Paris, 23 février 1898.

(2) La fréquente coexistence chez les enfants lymphatiques de l'impétigo, avec adénites simples ou suppurées, de panaris sous-épidermiques, de conjonctivites, de furoncles, etc., a conduit M. Edm. Chaumier à réunir toutes ces infections causées par les pyogènes sous le nom de *pseudo-scrofule* (*Poitou médical*, 1890).

de la nutrition. Il faudrait savoir combien 1 kilogramme de scrofuleux élabore de matière en vingt-quatre heures, consomme d'oxygène, exhale d'acide carbonique, excrète d'urée, d'acide urique, d'acide phosphorique et de chlorures, comparativement à un même poids d'homme sain ; il faudrait connaître les variations journalières de la température, etc.

Gréhant et Quinquaud ont démontré que chez les lymphatiques la fonction respiratoire est diminuée, et par suite l'oxygénation incomplète, les combustions moins actives.

En résumé, nous ne savons pas exactement pourquoi certains enfants ont une prédisposition singulière à contracter tant d'affections catarrhales ou inflammatoires banales, quoique infectieuses; mais nous savons que cela est, et nous appelons cette prédisposition une diathèse, c'est-à-dire un trouble de la nutrition qui prépare, provoque ou entretient des maladies simples ou spécifiques à sièges divers, de processus différents, à évolution et à symptômes variés. Cette disposition morbide s'accuse d'abord par des modifications dans le volume et le développement de certains tissus mal drainés, au sein desquels s'attarde une lymphe stagnante dans des vaisseaux lymphatiques paresseux, pour s'affirmer ultérieurement par une modification vitale de toutes les cellules et chimique de toutes les humeurs.

Les scrofuleux payent un lourd tribut à la tuberculose; beaucoup des enfants ayant les attributs que je viens de dire sont un jour atteints de lésions tuberculeuses, osseuses, articulaires, ganglionnaires ou viscérales. Cela ne prouve pas du tout qu'ils soient nés avec le germe de la tuberculose. Des médecins ont admis que la scrofule infantile était une tuberculose atténuée, trait d'union entre la phtisie des ascendants et les maladies nettement tuberculeuses qui peuvent s'observer dans l'adolescence ou l'âge adulte chez les individus simplement scrofuleux pendant l'enfance ; ils ont fait une pure supposition : cette hypothèse a même contre elle l'absence de bacilles dans les sécrétions des inflammations banales des scrofuleux, l'absence de cette réaction nodulaire des tissus qui caractérise les lésions bacillaires. Mais nous savons que la phtisie guette tous les débiles, que le bacille tuberculeux foisonne autour de nous, prêt à s'insinuer dans l'organisme affaibli si quelque porte d'entrée lui est ouverte : or ces inflammations catarrhales, en desquamant les muqueuses, ces inflammations cutanées ulcéreuses, en dénudant le derme, ouvrent à chaque instant des brèches dans le système défensif de l'organisme, et comme avec cela les humeurs et les tissus des scrofuleux paraissent favorables par leur composition chimique à la culture des bacilles tuberculeux, il est bien facile d'expliquer que la tuberculose envahisse si souvent les scrofuleux, sans être obligé d'accepter que la scrofule soit une tuberculose latente.

La tuberculose n'épargne pas non plus les arthritiques, mais il est d'observation clinique que la diathèse arthritique offre au bacille de Koch un terrain d'évolution moins favorable que la diathèse scrofuleuse.

Quelles sont les **causes** de ce trouble nutritif que nous appelons diathèse scrofuleuse?

Elles sont complexes. Rabl (*Étiologie de la scrofulose*, Soc. des méd. de Vienne, 1887), sur 1000 cas de scrofule, relève les facteurs étiologiques suivants : scrofulose des parents (79), tuberculose des parents (446), logements humides (556), mauvaises conditions hygiéniques plus complexes (26), maladies infectieuses aiguës (69), vaccination (14), décrépitude du père (7), proches parentés (4).

Il y a d'abord l'*hérédité* directe ou détournée. Qu'un scrofuleux engendre un scrofuleux, cela est logique; des cellules ayant une activité vitale d'un taux déterminé chez les générateurs donnent naissance chez l'engendré à des cellules d'un taux vital semblable. Mais les tuberculeux engendrent aussi des scrofuleux; on voit une mère atteinte d'écrouelles avoir une fille phtisique et d'autres enfants qui n'ont que la série des affections banales dites scrofuleuses. Un père arthritique peut engendrer des enfants scrofuleux.

Il y a ensuite l'*atavisme* : des parents phtisiques ont engendré des scrofuleux, qui engendrent des phtisiques. C'était le triomphe de ceux qui ne voient dans la scrofule que la tuberculose et acceptent l'hérédité du bacille.

Il y a l'*innéité*, c'est-à-dire l'ensemble des conditions qui président à la procréation de l'enfant et influent sur la constitution de ses tissus, comme sur leur future activité nutritive. Un père trop vieux, malade, syphilitique, une mère malade, ayant pendant sa grossesse des hémorragies, des vomissements incoercibles, engendrent souvent des scrofuleux.

M. Ad. Bloch(1) dit que la scrofule n'est exclusivement ni une affection du système lymphatique, ni un trouble de la nutrition, ni une collection de manifestations tuberculeuses; ce ne sont là que diverses manifestations de la diathèse. Elle est due, suivant lui, à une anomalie dans le développement intra-utérin d'une ou de plusieurs parties de l'organisme (os, ganglions lymphatiques, etc.) portant principalement sur la structure ou sur le volume, et prédisposant à certaines affections déterminées, tuberculeuses ou non. « La scrofule, dit-il, est une dégénérescence physique, une déviation maladive du type spécifique. Elle provient le plus souvent par hérédité morbide dissemblable, du nervosisme, de la tuberculose. ou de l'alcoolisme des parents. Elle peut naître également de l'hérédo-syphilis et en général de toute espèce de trouble qui vient entraver le développement régulier du fœtus. »

La diathèse scrofuleuse peut aussi être *acquise*, créée dans les premiers mois de la vie par une mauvaise hygiène ou par la maladie. Un allaitement défectueux, artificiel ou incomplet, c'est-à-dire une nourrice trop âgée, ayant ses règles, fournissant trop peu de lait, un lait trop pauvre, ou trop riche en graisse, une alimentation solide prématurée, grossière, et les maladies gastro intestinales qui en résultent avec leur cortège de vomissements, de diarrhée, d'acidité digestive, avec le gros ventre, qui peut être la conséquence du carreau (tuberculose mésentérique), mais qui souvent aussi révèle une dilatation stomacale ou intestinale, toutes ces conditions peuvent engendrer la scrofule, comme le rachitisme, par divers mécanismes : en n'apportant pas à l'organisme tous les matériaux nécessaires à la bonne confection des tissus, — en l'intoxiquant par les résidus putrides des fermentations digestives, — en soustrayant, par suite de la dyscrasie acide, aux tissus déjà formés, comme le tissu osseux, les éléments minéraux.

Pourquoi les mêmes conditions étiologiques produisent-elles tantôt la scrofule, tantôt le rachitisme? — Question à laquelle nous ne pouvons répondre, sinon par cette hypothèse qu'il y a peut-être quelque différence inconnue dans l'application et le mode d'action de causes identiques.

Un peu plus tard, les influences scrofuligènes seront l'absence d'air, de lumière, de soleil, surtout une alimentation vicieuse. De cinq à huit ans l'enfant,

(1) Assoc. française pour l'avanc. des Sc. *Congr. de Besançon*, 1894.

lorsqu'il vit dans les pensions et les orphelinats, peut voir apparaître, s'il y avait échappé jusque-là, la cohorte des manifestations morbides qu'on a rattachées à la scrofule. Ce sont les mêmes maladies qui se montrent dans les prisons avec une marche presque aiguë, et ces maladies sont généralement préparées, puis provoquées par la mauvaise alimentation. Soit par ignorance, soit par cupidité, les personnes chargées de la gestion de ces établissements méconnaissent trop souvent les lois qui doivent présider au choix et à la proportion des diverses espèces d'aliments.

Beneke et M. Bouchard ont insisté sur la relation nécessaire qui doit exister entre les proportions respectives de l'albumine, de l'amidon et de la graisse, des matières protéiques ou azotées et des aliments hydrocarbonés, ternaires. La proportion convenable est de 1 partie de substance protéique pour 5 de matière ternaire comptée comme amidon. Il y a des inconvénients à adopter la proportion de 1 : 4, aussi bien que 1 : 6 ou 7, ou même 1 : 8; or c'est ce qui avait été fait dans certaines prisons, où l'on a vu la disposition dite scrofuleuse se développer chez un si grand nombre d'individus que la tuberculose a éclaté chez eux d'une façon aiguë en raison de cette prédisposition. Dans ces cas, les administrateurs et les commissions techniques avaient bien réglementé le poids total des aliments, mais non les rapports indispensables entre leurs composants : la prédominance excessive des substances ternaires, viciant la constitution chimique des humeurs et l'activité nutritive des cellules, entraînait la fréquente apparition des inflammations cutanées et muqueuses, des adénopathies dites scrofuleuses.

Toutes les influences hygiéniques dont nous venons de parler commencent par créer le *tempérament lymphatique*; mais, quand la viciation de la nutrition atteint un degré de plus, la *diathèse scrofuleuse* est constituée.

Nous avons dit qu'on connaissait à peine les modifications chimiques des humeurs et des tissus et qu'on n'était guère mieux renseigné sur la nature du mode nutritif des scrofuleux. On sait toutefois que souvent l'enfant scrofuleux exhale une odeur aigre, que ses sueurs sont acides ainsi que ses selles, que dans ses urines apparaissent fréquemment des sédiments uratiques et oxaliques. que dans son tube digestif comme dans ses sécrétions il y a prédominance des acides, que ses os sont appauvris en substances minérales. Tout cela est bien la preuve d'une entrave apportée à l'activité des oxydations et au bon accomplissement de la nutrition.

D'ailleurs tout ce qui accélère la nutrition améliore la scrofule, à commencer par l'air marin : les scrofuleux s'enrhument moins aux bords de la mer qu'entre les murs d'un collège; leurs urines cessent d'être sédimenteuses quand ils vivent au grand air, au grand soleil, sur les montagnes.

Bien des médecins seront étonnés d'entendre dire qu'il existe, au point de vue du trouble de la nutrition, une *parenté entre l'arthritisme et la scrofule*. Cependant le fait nous paraît indéniable : les fils des goutteux et des diabétiques, c'est-à-dire des arthritiques les plus typiques, sont souvent scrofuleux. Les enfants des arthritiques sont très disposés pendant leurs premières années aux mêmes manifestations fluxionnaires et catarrhales des téguments et des muqueuses que les scrofuleux, fils de scrofuleux. La seule différence entre les uns et les autres, c'est que la résolution de ces affections banales est chaque fois complète chez les arthritiques et demeure imparfaite chez les scrofuleux; à chaque reprise, chez ces derniers, le retentissement ganglionnaire est plus

accentué, plus durable, les tissus sont plus engorgés, les traits plus épaissis.

Cependant, prenez un jeune scrofuleux ayant déjà l'habitus caractéristique; placez-le dans de bonnes conditions d'hygiène, vous le guérissez : les ganglions diminuent, les tissus se dégorgent. Mais ces scrofuleux guéris feront dans l'avenir une évolution vers l'arthritisme : il ne sera pas rare de voir apparaître chez eux le rhumatisme, la goutte, le diabète.

Il est impossible de dire en quoi consiste la différence entre les deux diathèses au point de vue de tous les caractères de la nutrition; il est facile par contre de montrer leur point de contact : c'est un ralentissement de l'activité des échanges nutritifs; mais dans la scrofule il y a en outre quelque chose que nous ignorons.

Le rapprochement que nous venons d'esquisser entre la scrofule et l'arthritisme nous amène à rappeler que les arthritiques peuvent contracter les mêmes infections que les scrofuleux, ainsi la tuberculose. On a dû renoncer à la conception émise autrefois d'un antagonisme entre l'arthritisme et la tuberculose, Les vues de Pidoux étaient justes sans doute en ce qui concerne l'évolution particulière et généralement plus lente de la tuberculose chez les arthritiques. Mais les exemples de l'hybridité tuberculo-arthritique, pour employer l'expression créée par Verneuil, ne sont plus exceptionnels (*Tuberculose et arthritisme ou hybridité tuberculo-arthritique. Études sur la tuberculose*, t. II). Chez le scrofuleux, le tubercule, néoplasie à double tendance fibreuse et caséeuse, évolue plus souvent dans le sens de la caséification; chez l'arthritique, c'est la tendance à l'évolution fibreuse qui domine. La tuberculose « semble ne se transmettre qu'avec peine aux animaux carnivores, tels que le chien et le chat, dont la pathologie compte des spécimens de l'arthritisme, tels que le rhumatisme et le cancer. » (Verneuil.) Dans le traitement hygiénique, que l'expérience a démontré être le meilleur contre la tuberculose, nous invitons les malades à la suralimentation carnée; nous les poussons vers la création d'un arthritisme acquis, nous cherchons à substituer l'hybridité tuberculo-arthritique, que nous savons bénigne, à l'hybridité scrofulo-tuberculeuse dont la malignité nous est connue.

Nous aurons ultérieurement bien des occasions de dire que, pour prévenir ou guérir les maladies arthritiques, il faut accélérer la nutrition.

Au point de vue de la **thérapeutique de la scrofule**, nous savons aussi qu'il faut accélérer la nutrition, activer les échanges, et pour cela nous devons utiliser les données étiologiques et pathogéniques acquises précédemment.

Pour prévenir l'apparition de la scrofule, il faudrait d'abord ne pas marier ensemble des scrofuleux, ni même une scrofuleuse et un arthritique.

Il faudra, si ce croisement n'a pu être évité, s'efforcer d'activer, au moins passagèrement, le taux nutritif des parents au moment de la conception; car l'enfant peut être alors procréé dans des conditions moins défavorables.

On surveillera l'hygiène de la mère pendant la grossesse.

On aura grand soin que l'enfant ait une excellente nourrice, que l'allaitement soit bien conduit, cessé au moment convenable, et que l'alimentation après le sevrage, comme celle de la seconde enfance, soit soumise aux règles suivantes : aliments abondants, mais substantiels, contenant une proportion suffisante d'azote et de matières grasses; il faut surtout que ces aliments soient bien digérés, bien assimilés; on remédiera donc au plus vite au moindre trouble digestif, on ne laissera pas les acides s'accumuler dans l'intestin, ni les fermentations putrides intoxiquer chroniquement le sujet par résorption.

Le scrofuleux évitera l'alcool aussi bien que les boissons purement stimu-

lantes comme le thé et le café; mais il consommera des vins rouges assez riches en tanin.

On activera surtout chez lui les fonctions de la peau par les frictions sèches et aromatiques, les bains salés et sulfureux pendant l'hiver, les bains froids et les douches pendant l'été, les bains de mer; on utilisera la radiation solaire par l'exercice au grand air, le séjour sur les plages et dans les montagnes alternativement. On interdira, s'il se peut, les climats humides, non seulement ceux du Nord, mais ceux du Midi; il faut des climats secs où l'atmosphère soit toujours limpide.

Enfin, comme médicaments, on utilisera alternativement l'huile de foie de morue, mais à doses suffisantes, l'iode et les iodiques, l'iodoforme, l'arsenic, le fer, le tanin, les phosphates.

Pour prévenir les poussées d'adénite cervicale et la suppuration des ganglions, il est tout indiqué de soigner par des moyens médicaux et chirurgicaux l'hypertrophie du tissu adénoïde du naso-pharynx, qui sert de porte d'entrée à tant de microbes pyogènes ou bacilles de Koch.

NUTRITION. M. DUVAL, Nutrition. *Dict. Jaccoud*, 1877. — CARLET, Id. *Dict. encycl.*, 1879. — LUTON, Tempérament. *Dict. Jaccoud*, 1883. — DECHAMBRE, Id. *Dict. encycl.*, 1886. — DESNOS, Arthritisme. *Dict. Jaccoud*, 1865. — NOEL G. DE MUSSY. *Clin. méd.*, t. I. — BAZIN. *Œuvres, passim.* — ERN. BESNIER, Rhumatisme. *Dict. encycl.* — BIRCH HIRSCHFELD, Scrofule. In *Ziemssen Handbuch*, t. XIII, 2e partie, 1875. — J. GRANCHER. *Dict. encycl.*, 1773. —E. BRISSAUD, *Dict. Jaccoud*, 1882. — H. LELOIR, De la scrofule et de la tuberculose, *Bull. méd.*, 1888. — Traité de la scrofulo-tuberculose, 1892. — GRASSET, Rapport du scrofulo-lymphatisme avec la syphilis et la tuberculose. Thèse de Paris, 1894. — WESBERGE, La scrofule moderne comparée à la scrofule ancienne. Thèse de Paris, 1895. — GALLOIS, Qu'est devenue la scrofule? *Bull. méd.*, 7 février 1897 et Rapport à la Société de thérapeutique de Paris (1898) à la suite duquel a eu lieu une discussion sur la pathogénie et le traitement de la scrofule (Le Gendre, Sanné, Huchard, Courtade, Duhourcau, Gouguenheim, Camescasse).

# CHAPITRE II

## COMMENT LA NUTRITION EST MODIFIÉE PAR LES MALADIES

La nutrition est troublée dans tous les états pathologiques aigus ou chroniques, depuis les plus légers jusqu'aux plus graves. Mais il y a lieu d'envisager séparément les troubles de la nutrition qui sont *consécutifs* à une maladie primitive, dont le siège est dans un des organes ou appareils qui contribuent à la nutrition, qui en sont, comme on a dit, les serviteurs, et les troubles de la nutrition qui sont *primitifs* et qui tiennent sous leur dépendance, au contraire, des troubles fonctionnels ou des altérations de divers organes ou appareils.

C'est ainsi, pour préciser par des exemples la nécessité de cette distinction, que toute maladie infectieuse, fébrile ou non fébrile, qui altère un des grands appareils, produit un trouble nutritif profond : la pneumonie, la tuberculose pulmonaire, engendrent inévitablement des troubles nutritifs, soit en accélérant la circulation et en activant les oxydations, soit en ralentissant l'hématose, soit en pervertissant la vie même des cellules par l'influence des poisons microbiens. Par suite, on trouvera une augmentation de l'urée, de l'acide urique et

des phosphates dans les urines du pneumonique avec une diminution des chlorures pendant la période fébrile, suivie d'une réapparition du taux normal des chlorures au moment de la défervescence. Dans la tuberculose, on trouvera également de nombreux troubles nutritifs, caractérisés surtout par la dénutrition excessive, l'azoturie et la phosphaturie, etc., etc. Dans toutes deux, on pourra trouver dans les urines de l'albumine et des poisons alcaloïdiques.

Au contraire, les diathèses nous fournissent des exemples d'un trouble primitif de la nutrition qui prépare, provoque et entretient des altérations consécutives dans divers organes ou appareils. Ainsi l'arthritisme prépare et provoque les lithiases, le diabète, par suite desquels plusieurs organes, comme le foie, le rein, le système nerveux, sont lésés.

Nous envisagerons donc séparément ces deux catégories de faits : les *troubles de la nutrition dans les maladies*, les *maladies par troubles de la nutrition.*

## I

## ANALYSE DES QUATRE ACTES DE LA NUTRITION

### AU POINT DE VUE DES MODIFICATIONS QU'ILS PEUVENT SUBIR

Énumération et exemples des influences qui peuvent troubler primitivement ou secondairement la nutrition, dans un ou plusieurs de ses actes successifs :
*Translation de pénétration* : Inanition. Insuffisance alimentaire absolue ou relative. Privation d'aliments azotés, d'hydrates de carbone, déminéralisation. Arrêt de la circulation. Modifications chimiques du sang et des plasmas.
*Assimilation* : Influence de la composition des aliments, du système nerveux, des agents chimiques en circulation, de la chaleur, de la lumière.
*Transmutation désassimilatrice* : Agents toxiques ou médicamenteux qui peuvent la troubler.
*Translation d'expulsion.*

Nous rappelons que, d'après nos prolégomènes, la nutrition se compose de quatre actes successifs :

1° L'apport de substances nutritives à la cellule ou translation de pénétration ;

2° L'assimilation à la substance de la cellule des matériaux nutritifs qui lui ont été apportés ;

3° La désassimilation, c'est-à-dire la série des métamorphoses que subissent les matières usées par la vie cellulaire avant d'être chassées de la cellule ;

4° Enfin la sortie de ces déchets ou translation d'expulsion.

Chacun de ces actes successifs peut être troublé isolément, soit par excès, soit par défaut, par augmentation ou par diminution, voire même par perversion.

Passons en revue quelques-unes des causes qui peuvent augmenter ou diminuer, accélérer ou ralentir la **translation de pénétration**.

Elles peuvent être d'ordre hygiénique ou pathologique.

La plus simple qu'on puisse concevoir est l'ALIMENTATION, envisagée dans sa quantité ou dans les proportions des diverses espèces d'aliments.

Pour prendre l'exemple le plus saisissant, l'absence complète d'aliments a pour conséquence l'inanition, dont l'inévitable effet est la suspension de l'apport nutritif aux cellules. La translation de pénétration ne cesse pas immédia-

tement après l'interruption de l'alimentation; tant que dure le fonctionnement des grands appareils, système nerveux, circulation, respiration, les cellules continuent à puiser dans les plasmas qui les baignent les principes nutritifs que ceux-ci contiennent encore. Mais ces principes nutritifs y deviennent de plus en plus rares, l'eau même vient à faire défaut, l'eau qui est indispensable à l'imbibition, puisque les principes nutritifs ne peuvent pénétrer dans la cellule que dissous dans l'eau; à ce moment la translation de pénétration est forcément suspendue.

L'*inanition*, c'est-à-dire la privation absolue d'aliments, n'est que bien exceptionnellement observée chez l'homme.

Mais l'expérimentation sur l'animal a permis à nombre de physiologistes d'en déterminer le résultat. L'animal privé d'aliments est comme une machine qui s'alimenterait aux dépens d'elle-même (Lépine) (1). Il emprunte à son sang et à ses tissus les matériaux nécessaires à l'entretien de sa combustion calorifique et des autres fonctions primordiales : il fait de l'autophagie.

Son poids total diminue progressivement et il meurt en général quand il a perdu les 4/10 de son poids initial (Chossat) (2), toute réserve faite pour les variations dépendant de l'âge et de l'état d'obésité initial. La perte totale de poids du corps varie de 30 à 50 pour 100. Tous les tissus ne sont pas également attaqués par l'inanition; ce sont d'abord les graisses (amaigrissement), puis, quand celles-ci ont été usées, l'albumine circulante et l'albumine de constitution des tissus; aussi l'excrétion de l'urée augmente-t-elle proportionnellement dans les derniers temps de la vie. La perte de poids n'affecte pas au même degré tous les organes : le tissu adipeux est celui qui perd le plus, 97 pour 100; puis viennent par ordre de perte décroissante la rate, le foie, les muscles, le sang, les reins, le poumon, le pancréas, les os et cartilages, enfin l'encéphale, la moelle et le cœur, qui ne perdent guère que 3 pour 100.

Mais l'autophagie ne suffit pas longtemps à maintenir le fonctionnement des organes. Pour ne parler que des troubles de la nutrition qui en découlent, la quantité d'acide carbonique s'amoindrit et devient inférieure à celle de l'oxygène absorbé (Pettenkofer et Voit); le chiffre de l'urée diminue progressivement d'abord, pour se relever momentanément à la période finale, quand survient l'usure des albuminoïdes de constitution. L'abaissement de la température centrale va de pair avec la déglobulisation.

La structure des tissus s'altère. Qu'il s'agisse de l'inanition absolue ou de l'inanition relative (animaux recevant le quart de leur nourriture habituelle), on a constaté micrographiquement dans les viscères (système nerveux (3), moelle, myocarde, diaphragme, foie, reins, cartilage), outre des processus passifs (atrophie simple, dégénérescence granulo-graisseuse et dégénérescence cireuse), des processus actifs (prolifération du tissu conjonctif, karyokinèse des cellules) (4).

Ce qui intéresse le médecin, c'est beaucoup moins l'inanition absolue que l'*insuffisance alimentaire*, qui peut consister soit en une diminution de la quantité totale des aliments (inanitiation), soit en une diminution ou une suppression de certains aliments.

L'*inanitiation* par insuffisance dans l'apport alimentaire se trouve réalisée

(1) Inanition. *Nouv. Dict. de Méd. et de Chir. pratiques*, 1874.
(2) Recherches expérimentales sur l'inanition. *Acad. des sciences*, 1843.
(3) A. Monti. *Riforma medica*, 1895.
(4) Ochotin. Congrès de la Société des médecins russes, 1886.

dans les conditions de la misère physiologique et sociale (disette, famine), dans les maladies des premières voies digestives (bouche, œsophage) qui entravent la pénétration des aliments dans l'estomac, et dans les maladies aiguës ou chroniques qui entravent leur assimilation (fièvres, dyspepsies, etc.). Les troubles de la nutrition chez les sujets inanitiés se traduisent par l'amaigrissement, par la fonte rapide du tissu adipeux et des muscles, par l'anémie avec déglobulisation qui décolore les téguments et l'hydrémie qui favorise les hydropisies, par l'usure du tissu nerveux; celle-ci se révèle par la diminution de l'énergie et de l'activité psychique ou le subdélire tranquille des convalescents, qui diffère du délire bruyant de la période fébrile dû à l'intoxication des cellules nerveuses par les poisons microbiens ou par les déchets d'une désassimilation pervertie. Les troubles nutritifs dans la vie des tissus causés par l'inanitiation expliquent encore la facilité avec laquelle se produisent les eschares chez les sujets insuffisamment alimentés.

Outre l'insuffisance portant sur la totalité des aliments, il y a l'*insuffisance de telle ou telle catégorie d'aliments.*

Les *principes azotés* ne peuvent être longtemps refusés à l'organisme sans que la mort survienne. Magendie considère la diète de matière protéique comme aussi préjudiciable que l'abstinence complète.

La privation relative des *hydrocarbonés* est moins rapidement préjudiciable que celle des aliments protéiques, puisque dans le régime carné des diabétiques on réduit beaucoup les substances hydrocarbonées sans que l'organisme en souffre trop rapidemeut.

Lorsqu'on prive un animal de *sels minéraux*, on retrouve cependant ceux-ci dans les excreta (Forster) (1) ; la désassimilation générale s'exécute alors aux dépens des éléments anatomiques (*déminéralisation*). Le système nerveux paraît surtout influencé fâcheusement par la diète de matière minérale. L'animal privé de matériaux salins est atteint bientôt d'une faiblesse musculaire qui va jusqu'à la paralysie véritable du train postérieur; il est pris de tremblement; son intelligence est engourdie, bien que son excitabilité réflexe soit accrue. La mort survient précédée de mouvements convulsifs, de troubles respiratoires; on trouve, à l'autopsie, des stéatoses viscérales. Quand on rend à l'animal les aliments minéraux assez tôt pour permettre son rétablissement, malgré sa voracité, il reste long à récupérer ses pertes et, plusieurs semaines après, il présente encore de la faiblesse musculaire et du tremblement.

Les effets sont différents, si la suppression alimentaire porte sur tel ou tel aliment minéral, phosphates, chlorures, sels de sodium, de potassium, de calcium. Nous retrouverons, en étudiant certaines maladies (rachitisme, ostéomalacie), des faits de cet ordre. Disons seulement ici que les sels minéraux ont un multiple rôle dans l'organisme. Suivant Bunge, Salkowski, une de leurs fonctions est de saturer l'acide sulfurique provenant du soufre des albuminoïdes. Ils activent aussi les phénomènes de nutrition en favorisant les échanges osmotiques par leur pouvoir de diffusion et leur action solubilisante sur certains composés organiques, les albuminoïdes principalement.

En outre, chaque élément minéral a un rôle particulier, une sorte d'affinité pour tel ou tel tissu (Gabr. Pouchet) (2).

(1) J. FORSTER, Versüche über die Bedeutung des Aschenbestandtheile in der Nährung. *Zeitschr. f. Biologie*, t. IX, 1872.

(2) Théorie de l'alimentation, in *Encycl. d'hygiène publique*, t. II, 1890.

La *chaux* (¹) paraît si indispensable à tous les animaux que même les animaux marins ne peuvent vivre dans l'eau de mer privée de sels de chaux. Ce minéral entre pour une part nécessaire dans la constitution du squelette : sur les 66 pour 100 de substance minérale que contient le tissu osseux, les sels de chaux représentent 62, d'après Berzélius.

Sous l'influence des *alcalins*, du carbonate de soude, du sulfate de soude, du phosphate de soude, la combustion des matières albuminoïdes augmente (²). L'acétate de soude diminue très légèrement la destruction des substances azotées de l'organisme (J. Mayer) (³). Mallèvre (*Ac. des Sc.*, 1er déc. 1890) a montré que ce sel exerce aussi une action d'épargne sur les autres éléments nutritifs non azotés et une influence sur les échanges gazeux respiratoires.

Le bicarbonate de potasse jouit d'un pouvoir excitateur de la nutrition supérieur encore à celui du bicarbonate de soude; il modère la formation de l'acide urique et active son élimination (Martin-Damourette et Hyades (⁴). Une alimentation trop pauvre en potasse favorise l'apparition du scorbut (Garrod).

La question de l'influence des alcalins sur les échanges nutritifs a été reprise en 1890 par M. Stadelmann (de Dorpat) avec ses élèves Burchard, Klemperer, Beckmann et Hagen-Torn (9e *Congrès de médecine interne tenu à Vienne*). Les sels d'origine végétale, comme le citrate de soude, conviendraient mieux que les carbonates, plus difficilement absorbés, pour l'alcalinisation de l'organisme. Les expérimentateurs allemands ont trouvé qu'après l'alcalinisation les éléments azotés de l'urine diminuent proportionnellement aux doses d'alcalins ingérées et que l'excrétion de l'urée subit de grandes oscillations. L'excrétion de la chaux et de la magnésie par l'urine ne serait pas influencée, pas plus que celle de l'acide phosphorique et de l'acide sulfurique (ce dernier pourtant diminuerait légèrement). La soude absorbée entraîne mécaniquement hors du courant sanguin les chlorures de l'organisme, qui se retrouvent dans l'urine sous forme de chlorure de sodium et de potassium. M. Lapicque (*Soc. de Biologie*, 31 oct. 1891) reproche à ces recherches d'avoir été faites sur des sujets normaux, chez lesquels, le sang étant suffisamment alcalin, un excès d'alcalescence n'a pas d'influence sensible. Lui, au contraire, il a expérimenté sur un sujet dont l'organisme devait pécher par insuffisance d'alcalins, puisqu'il était arthritique et que son régime alimentaire comportait un excès d'albuminoïdes et une indigence de végétaux : chez un tel sujet, les alcalins, même à dose modérée, diminuaient l'excrétion de l'urée, et le régime de cette excrétion, d'irrégulier qu'il était, devenait remarquablement régulier, contrairement à l'observation de Stadelmann. L'action des alcalins dépendrait donc des conditions de la nutrition du sujet en expérience. Quinquaud a toujours constaté que les alcalins diminuaient l'excrétion de l'azote ; suivant lui, les alcalins s'opposent au passage de l'urée à travers le rein et obligent ce corps à s'accumuler dans le

(¹) Consulter : V. LIMBECK, Sur la pathologie des échanges calcaires. *Prager med. Woch.*, 26 juillet 1894. — VON NOORDEN et K. BELGARDT, Le sort de la chaux dans l'organisme morbide. *Berl. klin. Woch.*, 5 mars 1894. — REY, De la résorption et de l'élimination de la chaux. *Deutsch. med. Woch.*, 29 août 1895.

(²) Cf. CURCH, Régularisation des échanges nutritifs par les alcalins. *Deutsch. med. Woch.*, 1891, n° 4.

(³) Ueber den Einfluss der Natron Salze auf den Eiweisumsatz im Thiercörper. *Zeitch. f. klin. Med.*, 1881.

(⁴) *Journ. de thér.*, 1880.

sang ; plus tard, une décharge urinaire se produit quand cesse l'influence des alcalins.

Le *chlorure de sodium* ne peut être supprimé de l'alimentation sans qu'on voie survenir l'hypochlorhydrie et l'anachlorhydrie gastrique, par suite l'anorexie et l'incapacité digestive, l'amaigrissement et l'asthénie. On connaît les faits cités par Barbier (d'Amiens) [1] : ces paysans russes qui tombaient en langueur parce que leurs seigneurs avares les privaient de sel, et l'impossibilité où les ordres religieux les plus sévères ont été de proscrire le sel.

Le *chlorure d'ammonium*, à la dose de 5 grammes par jour, augmente l'assimilation des graisses alimentaires et l'échange des matières azotées, accroît la quantité des urines et des sels urinaires, augmente le taux des produits insuffisamment oxydés et du soufre neutre dans l'urine, dont la réaction demeure acide et dont le poids spécifique diminue, amoindrit la quantité des selles et leur teneur en eau, ainsi que les pertes cutanéo pulmonaires. En somme, le poids du corps diminue. (V. V. Maline, *Th. de Saint-Pétersbourg*, 1893, et V. S. Tchernycheff, *Idem.*)

La *privation d'eau* est un obstacle insurmontable à l'exécution des actes organiques. L'eau, c'est le plus indispensable des facteurs de la vie. M. Laborde a montré expérimentalement que de deux chiens également privés de toute nourriture, celui auquel l'eau est donnée à discrétion est encore relativement alerte au vingtième jour ; si on lui donne alors des aliments, il se rétablit rapidement, tandis que l'autre succombe bientôt; c'est l'auto-intoxication qui est dans ce cas la cause de la mort, et non l'inanition, parce que les déchets toxiques de la vie ne peuvent quitter l'organisme qu'entraînés par l'eau. Aussi, parmi les jeûneurs célèbres, ne s'en est-il trouvé aucun qui s'offrît à jeûner sans boire.

L'alimentation peut n'avoir pas cessé; mais, s'il existe des *troubles circulatoires* qui empêchent la partie assimilable des aliments, les sucs nutritifs, d'arriver au contact des cellules, la translation de pénétration sera supprimée comme dans le cas d'inanition; par exemple, en cas d'arrêt du cœur par syncope, mais ici il y a en même temps arrêt de l'hématose qui est la vraie cause de mort. Sans qu'il y ait suppression complète, il peut y avoir ralentissement plus ou moins considérable dans la circulation *de tout l'organisme*, comme dans les états de collapsus, dans l'asthénie cardio-vasculaire ou asystolie de la fin des maladies du cœur, comme dans la réfrigération générale du corps par congélation. La cessation de la circulation peut n'être pas si générale, elle peut être *limitée à un territoire vasculaire*, comme dans le cas d'embolie ou de thrombose; c'est alors dans ce seul territoire que les cellules seront privées de sucs nutritifs et que la translation de pénétration cessera.

Toutes les modifications chimiques que subit la *composition du sang et des plasmas* peuvent influencer la translation de pénétration. Les aliments, en dehors même de la quantité, agissent à ce point de vue par leur qualité; avec les aliments, il faut envisager l'introduction dans l'économie de certaines substances à faible capacité calorifique et par conséquent à faible pouvoir osmotique, comme l'*alcool*, qui, mélangé aux sucs nutritifs, entrave la translation de pénétration, sans préjudice de la gêne qu'il apporte, ainsi que nous le verrons plus loin, aux autres actes de la nutrition.

Le premier acte de la nutrition est beaucoup plus rarement troublé dans le

[1] Aliments. *Dict. de méd. et de chir.*, 1864

sens contraire à celui que nous venons d'étudier, c'est-à-dire par augmentation; car ce trouble porte en lui-même son remède. Si en effet une alimentation trop abondante surcharge les plasmas de sucs nutritifs, la translation de pénétration est momentanément augmentée; mais cette augmentation ne peut être que temporaire, si les autres actes de la nutrition ne présentent pas une augmentation corrélative, si le surcroît de matière introduit dans la cellule n'est pas plus rapidement assimilé, si la désassimilation ne s'accélère pas de même et si une translation d'expulsion plus active n'enlève pas au fur et à mesure l'excès des déchets de la vie cellulaire. S'il n'en est pas ainsi, la cellule, après avoir subi le maximum d'augmentation de volume, reste stationnaire; il y a stagnation dans le circulus nutritif, l'osmose et la diffusion se trouvent suspendues, puisque les plasmas circumcellulaires et le protoplasma cellulaire sont également saturés de matériaux nutritifs. Mais, bien que l'augmentation habituelle de la translation de pénétration ait de moins graves conséquences pour la vie de la cellule que la suspension ou la diminution prolongée de ce premier acte de la nutrition, elle lui porte cependant préjudice parce qu'elle a pour conséquence le ralentissement et la perversion des actes ultérieurs, les transmutations assimilatrices et désassimilatrices, dont nous allons maintenant étudier les causes principales.

L'**assimilation** des matériaux nutritifs dans la cellule peut être augmentée, diminuée ou pervertie par les mêmes influences qui troublent le premier acte de la nutrition. Ainsi, dans l'inanition, en cas d'apport insuffisant de sucs nutritifs, l'assimilation se trouve naturellement diminuée; elle se trouve aussi entravée et surtout pervertie, lorsque les divers principes constituants nécessaires à la réparation de son protoplasma ne lui sont plus apportés dans les proportions convenables, ou lorsque l'un d'eux vient à faire défaut. Toute cellule, ayant une charpente minérale, doit recevoir pour l'entretien de celle-ci du phosphate de chaux, de la potasse; sans fer, les globules rouges du sang ne peuvent reconstituer leur hémoglobine. M. Bouchard fait remarquer que, outre ces éléments minéraux, les cellules organiques ont besoin de trouver dans leurs sucs nutritifs « certaines substances qui ont déjà subi l'ébauche de l'organisation, mais qui ne sont pas encore substance vivante ». Il cite la lécithine, indispensable à la construction du tube nerveux, du globule sanguin, et de beaucoup d'autres cellules dont la formation rapide est toujours préparée par l'accumulation de lécithine. Point n'est besoin d'ailleurs que cette substance soit apportée en nature par les aliments; l'organisme peut très bien la fabriquer lui-même, mais à la condition d'en trouver les multiples éléments organiques et minéraux dans une alimentation variée.

La pellagre est un bon exemple à citer comme maladie constitutionnelle résultant d'un trouble de la nutrition engendré par une alimentation insuffisante ou vicieuse et auquel peut porter remède un traitement diététique convenable. On a dit que la pellagre était causée par une altération du maïs, le verderame. Cuboni invoquait une infection par un bacille introduit dans l'intestin; Paltauf et Heider ont cru à une intoxication par une matière que ce bacille produit dans la farine du maïs (1889). La vérité est, comme l'a montré depuis longtemps [1] M. Bouchard, qu'elle a pour cause la misère avec toutes ses consé-

(1) *Recherches sur la pellagre*, 1862.

quences, en tête desquelles se place une alimentation insuffisante. Les paysans qui en sont atteints se nourrissent de maïs, de sarrasin, de seigle et de lard salé, mais ils ne consomment ni viande, ni lait, ni vin. Dans les pays à pellagre, les pauvres seuls sont malades, ou ceux qui vivent comme les pauvres. Quand un pellagreux devient soldat ou domestique, il guérit, parce que son alimentation s'améliore. Dans une famille pellagreuse, si un membre est vacher ou berger, il peut rester sain, parce qu'il se nourrit en partie de lait et de fromage. Le résinier, le pêcheur ont une famille saine, parce qu'ils consomment du poisson. Chez les aliénés, à Sainte-Gemmes, où l'on ne donnait de viande qu'une fois sur trois et pas de vin, les pensionnaires n'avaient pas de pellagre, parce que leur ordinaire était meilleur, mais les autres étaient atteints. On a vu aussi la pellagre dans les dépôts de mendicité. La pellagre sporadique ne frappe que les misérables ou les malades, ceux qu'a déjà débilités la misère physiologique. Aussi le remède à la pellagre consiste-t-il à faire intervenir dans une proportion convenable la viande, le lait et le vin dans le régime des pellagreux.

Le *système nerveux* joue un rôle double dans les modifications de l'assimilation. Il a un rôle indirect par l'intermédiaire des grands appareils qu'il régit, de la respiration qui, activée par lui, fait entrer plus d'oxygène dans le sang, de la circulation qui, en s'accélérant, amène au contact de chaque cellule une plus grande quantité de cet oxygène, condition favorable à la suractivité des métamorphoses d'assimilation. Le système nerveux peut encore exercer une influence directe sur l'activité de l'assimilation. L'activité cérébrale influence les transformations du phosphore dans l'organisme. Les besoins de celui-ci en phosphore s'accroissent en cas de travail intellectuel intense et s'affaiblissent dans l'état opposé. Le tissu nerveux intervient dans l'échange phosphorique général [1]. D'ailleurs le surmenage intellectuel modifie aussi l'échange azoté et la nutrition générale. Il ressort d'expériences de M. Brown-Séquard que le système nerveux peut exercer une influence suspensive, une *inhibition* sur les métamorphoses de la matière, un arrêt des échanges nutritifs, puisque, après la section des nerfs se rendant à un membre, on peut voir le sang passer dans les veines avec la couleur rutilante du sang artériel. M. Bouchard en a fourni d'autres exemples au point de vue de la consommation du sucre par les tissus.

Une action du même ordre peut être exercée par des *substances chimiques étrangères* à l'organisme, qui, introduites avec les ingesta ou seules, vont se fixer dans les cellules et, tant qu'elles y séjournent, y modifient les transmutations assimilatrices, en les ralentissant le plus souvent. Ainsi agit le plomb, et l'intoxication saturnine peut engendrer la goutte.

La *chaleur* et la *lumière* ont aussi une action sur l'activité des métamorphoses nutritives. L'action de la lumière sur la peau augmente l'excrétion d'acide carbonique; elle favorise la croissance et la santé des animaux (Hammer, de Stuttgart) [2]. La nature même de la lumière a une influence [3]. La radiation solaire, telle que la vie au grand air dans une atmosphère limpide permet de la recevoir, élève le taux des échanges. Au contraire, chez les individus qui vivent au sein d'une atmosphère brumeuse ou confinés dans d'obscurs appartements, l'assimilation nutritive se ralentit.

(1) Stcherback, *Arch. de méd. exp.*, V, 5, 1893.
(2) 2e Congrès de la Soc. allemande de dermatologie, 19 sept. 1891.
(3) J. R. Tarchan-Mourawow, Sur les variations des échanges azotés sous l'influence de la lumière monochromatique. Thèse de Saint-Pétersbourg, 1894.

Chez l'Européen qui vit sous les Tropiques, il y a une torpeur relative des échanges nutritifs, due à l'excitation insuffisante que produit, sur les nerfs cutanés habitués aux variations brusques des climats tempérés, la régularité de la chaleur tropicale (Gloguer)[1]. Pourtant C. Eijkmann n'aurait pas constaté de diminution notable dans l'activité de la destruction des albuminoïdes chez les Européens depuis longtemps acclimatés aux Indes (*Arch. f. path. Anat. und Physiol.*, 1895). Ce sont des faits qu'il ne faut jamais perdre de vue; ils sont féconds en déductions prophylactiques et thérapeutiques.

Nous retrouvons les mêmes agents parmi ceux qui sont capables d'influencer le troisième acte de la nutrition, les **transmutations désassimilatrices.**

La composition de l'air atmosphérique, sa teneur en oxygène ou en $CO^2$, son adultération par des gaz délétères (CO, gaz d'éclairage) et par les produits volatils de la perspiration cutanée peuvent perturber la nutrition.

L'insuffisance d'*oxygène* est une cause de perturbations profondes dans les échanges nutritifs. On en peut citer bien des exemples. En voici un d'ordre expérimental. Araki a prouvé que des animaux, parfaitement sains et bien nourris, qui respirent dans une atmosphère pauvre en oxygène, rendent pendant l'expérience des urines qui renferment de l'acide lactique, du glucose et de l'albumine, et, si l'animal succombe pendant l'expérience, on trouve dans son sang du glucose en excès et de l'acide lactique [2].

On a même étudié l'influence de l'air stérilisé sur l'assimilation, la désassimilation de l'azote et l'excrétion de $CO^2$ chez les animaux. (Kijanizin, *Arch. de biol.*, XIII, 3, 1894).

A propos de la désassimilation il faut encore tenir compte du système nerveux, de la chaleur et de la lumière, de l'*électricité* : M. d'Arsonval a mis en évidence l'arrêt de la nutrition que des décharges électriques sont capables de réaliser.

On doit s'inquiéter de l'alimentation. Les acides ne peuvent être brûlés dans l'économie qu'en présence des bases alcalines; il faut donc que les aliments apportent d'une manière régulière et en quantité suffisante la soude et la potasse. La sécrétion biliaire réclame pour s'effectuer convenablement des substances sulfurées, qui sont indispensables à la production de la taurine.

Divers *agents médicamenteux* ou *toxiques* sont capables de ralentir ou d'accélérer la désassimilation : les iodures l'accélèrent; les bromures, la quinine, le plomb, l'argent, la ralentissent.

L'antipyrine exerce une action profonde et complexe sur les phénomènes de nutrition. Chez les fébricitants, elle restreint la dénutrition, le fait a été observé cliniquement par Muller, Engel, A. Robin, Jacubowitsch, Riess, Lépine, et prouvé expérimentalement par Henrijean.

Chez l'individu normal, il a paru découler des recherches de Muller, Coppola, Engel, Umbach, A. Robin et Bayrac, élève de Lépine, que l'antipyrine à doses moyennes amenait une diminution de l'excrétion azotée. M. Cazeneuve a constaté que des doses massives pouvaient, chez l'animal, produire au contraire une dénutrition azotée. L'antipyrine diminue la consommation normale du sucre dans les capillaires, en même temps qu'elle ralentit la transformation du glycogène en sucre et même la formation du glycogène dans le foie et dans les muscles.

(1) *Arch. f. path. Anat. und Phys. und f. klin. Med.*, 1890.
(2) *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, XV, p. 335, 1891.

Lorsque l'antipyrine, comme le salicylate de soude et l'acétanilide, administrés à fortes doses, augmentent la dénutrition des matériaux albuminoïdes, on peut expliquer peut-être avec M. Lépine cette action par la diminution de l'oxygène du sang. Toute diminution de l'oxygène du sang, suivant Fränkel, est suivie d'une excrétion exagérée d'urée, probablement parce que l'anoxhémie fait perdre en partie leur vitalité aux éléments les plus délicats. Or les substances antipyrétiques diminuent la proportion d'oxyhémoglobine du sang. On peut donc admettre que, suivant les doses, les antipyrétiques exercent sur la nutrition des tissus une double action antagoniste : l'une, modératrice, s'exerce par l'intermédiaire du système nerveux et même directement sur les éléments; l'autre, dénutritive, est due à l'altération physique ou au moins fonctionnelle du sang (Lépine) (1).

Il est des substances qui pervertissent la désassimilation en modifiant les conditions dans lesquelles la destruction moléculaire s'exécute; le *phosphore*, avide d'oxygène, s'empare de ce corps partout où il le rencontre et le soustrait à la cellule; les actes de désassimilation, s'accomplissant avec une quantité insuffisante d'oxygène, n'aboutissent qu'à la formation de produits imparfaitements excrémentitiels; l'intoxication phosphorée produit la stéatose du protoplasma, fait apparaître dans les excrétions la leucine, la tyrosine.

Quand la masse des matières que le protoplasma de la cellule doit transformer est trop considérable, la désassimilation s'exécute aussi d'une manière incomplète et vicieuse; il y a une sorte de *surmenage cellulaire* chez les individus suralimentés, et la cellule en état de pléthore habituelle prend une habitude nutritive défectueuse.

Le quatrième acte de la nutrition, la **translation d'expulsion**, peut être troublé, non seulement par suite des troubles qui portent sur les actes antérieurs, mais d'une manière primitive.

Pour que le courant exosmotique, qui doit entraîner les déchets hors de la cellule, s'établisse et se continue régulièrement, il ne faut pas que les plasmas circumcellulaires, qui forment le milieu où vit la cellule, soient à un degré trop élevé de concentration; l'abondance des boissons d'une part, l'activité des sécrétions de l'autre, ont pour effet de maintenir ces plasmas assez dilués pour que les matériaux de désassimilation puissent se diffuser d'une façon continue hors du protoplasma; la circulation doit être assez active dans les lacs et dans les réseaux lymphatiques, dans les capillaires et le système veineux, pour que l'évacuation des déchets se fasse rapidement.

Ici encore nous retrouvons la nécessité d'une intervention active du système nerveux, régularisant la circulation interstitielle par l'intermédiaire des vasomoteurs, faisant fonctionner convenablement les appareils d'élimination, en première ligne le rein, puis l'excrétion cutanée, l'exhalation respiratoire, etc.

(1) *Semaine médicale*, 1889, p. 105.

## II

## MODIFICATIONS DE LA NUTRITION

### CRÉANT L'OPPORTUNITÉ MORBIDE DANS DES ÉTATS PHYSIOLOGIQUES

Croissance. — Menstruation. — Grossesse et lactation. — Vieillesse.

Les divers actes de la nutrition subissent, même dans l'état physiologique, des modifications de leur intensité assez accentuées souvent pour ouvrir la porte à la maladie.

La *croissance* est la période de la vie pendant laquelle l'apport nutritif et l'assimilation l'emportent sur les deux autres actes. L'organisme de l'individu en croissance a le pouvoir de fixer dans ses cellules certaines substances apportées par les aliments; les cellules augmentent un peu de volume, mais elles ont surtout le pouvoir de se multiplier beaucoup plus rapidement que chez l'adulte.

La statique de la nutrition chez le nouveau-né, telle qu'elle a été mise en évidence par M. A. Robin dans ses analyses de l'urine normale des nouveau-nés [1], nous montre que le nouveau-né de 1 à 30 jours excrète en 24 heures moins d'urée, moins de matières fixes, moins de chlorures que l'adulte par kilogramme de son poids. Il ingère deux fois plus d'azote que l'adulte et en excrète par l'urine six fois moins que lui, et cependant il absorbe en moyenne plus d'oxygène : c'est-à-dire qu'il brûle moins, quoiqu'il reçoive à la fois plus de combustible et plus de comburant.

D'après les analyses de Camerer [2], voici les quantités d'urée éliminée aux divers âges :

| AGE | POIDS DU CORPS | URÉE EN GRAMMES | |
|---|---|---|---|
| | | PAR JOUR | PAR KILOGR. |
| | kilogr. | | |
| 7 mois | 7 | 5,0 | 0.75 |
| 1 an 1/2 | 9 | 12,1 | 1,35 |
| 3 ans | 13 | 11,1 | 0,9 |
| 5 ans | 16 | 12,3 | 0,76 |
| 7 ans | 19 | 13,9 | 0,74 |
| 9 ans | 25 | 17,3 | 0,69 |
| 12 ans 1/2 | 33 | 17,6 | 0,54 |
| 15 ans | 36 | 17,9 | 0,5 |
| 25 à 30 ans | 70 | 35 | 0,5 |

Suivant Forster [3], l'élimination de l'acide carbonique, pendant l'état de repos, chez des enfants, a été par kilogramme et par heure :

De 3 à 7 ans . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1 à 2gr $Co^2$.
De 9 à 13 ans . . . . . . . . . . . . . . . . . . 0gr,9

(1) *Arch. générales de médecine*, 1876.
(2) *Der Stoffwechsel d. Kindes.* Tübingen, 1894.
(3) PETTENKOFER UND ZIEMSSEN'S *Handb. d. Hygiène*, Bd. I, 24, I, p. 73.

Or, l'adulte à l'état d'inactivité élimine en moyenne par kilogramme et par heure (Pettenkofer et Voit) :

| | |
|---|---|
| Pendant l'inanition . . . . . . . . . . . . . . . . | 0gr,44 $CO^2$ |
| Pendant l'alimentation mixte . . . . . . . . . . . | 0gr,54 |

« Abstraction faite des premiers mois de la vie, pendant lesquels l'élimination de l'urée par kilogramme dépasse seulement de moitié celle de l'adulte, l'enfant élimine, pendant la seconde année, presque deux fois 1/2 plus d'urée que l'adulte ; à mesure que l'âge s'avance, l'augmentation relative de l'urée diminue ; toutefois, à la dixième année, elle dépasse encore presque de moitié celle de l'adulte. Par conséquent l'intensité de la désassimilation de l'albumine évolue d'une manière à peu près exactement parallèle à celle de l'élimination de $CO^2$ ; l'augmentation de l'élimination de $CO^2$ paraît donc devoir être attribuée pour la majeure partie au carbone mis en liberté par la décomposition de l'albumine et non éliminé avec les urines, pour la plus petite partie seulement à une décomposition plus grande de graisse.... L'enfant décompose (par kilogramme) plus d'albumine et aussi un peu plus de graisse que l'adulte » (I. Munk) [1].

Suivant MM. Carron de la Carrière et Monfet (*l'Urine normale de l'enfant. Acad. de Méd.*, juillet 1897), un kilogramme d'enfant travaille un poids de substances bien plus élevé que ne le fait un kilogramme d'adulte. La nutrition azotée de la cellule infantile est plus active d'un tiers environ que celle de l'homme parvenu à son complet développement. L'utilisation de l'azote est plus parfaite : 90/100 de l'azote total au lieu de 85/100 chez l'adulte. La cellule infantile est plus fortement minéralisée que celle de l'adulte. En somme chez l'enfant tous les phénomènes de la nutrition sont incomparablement plus actifs que chez l'adulte et le maximum paraît atteint dans la période comprise entre cinq et dix ans.

Envisagée dans son ensemble, la croissance est une manière d'être de la nutrition portée à son maximum d'intensité avec prédominance de l'assimilation sur la désassimilation. « La croissance terminée, ces deux courants deviennent équivalents et s'équilibrent. Puis, au bout d'un certain temps commence la période de rétrogradation, dans laquelle la désassimilation l'emporte sur l'assimilation. Cette évolution est en rapport avec la minéralisation progressive des éléments anatomiques qui restreint la part de la matière vivante et diminue les phénomènes de nutrition. L'évolution des cartilages est un exemple que tout le monde connaît. La proportion de l'urée suit ces variations. Elle est notablement abaissée dans la vieillesse, où elle est souvent la moitié de celle de l'adulte (M. Springer) » [2].

La croissance ne s'accomplit dans les conditions physiologiques que si l'alimentation est convenablement appropriée, comme quantité et comme qualité, aux besoins de l'organisme. Sinon, on voit survenir des troubles de la nutrition multiples portant sur le tissu osseux, le système nerveux, les systèmes vasculaires sanguin et lymphatique. Plusieurs de ces troubles constituent de véritables maladies, à l'étude desquelles nous renvoyons le lecteur : nous avons parlé du lymphatisme et de la scrofule ; nous traiterons plus loin du rachitisme ; nos collaborateurs décriront les ostéites juxta-épiphysaires donnant lieu aux

(1) *Traité de diététique* par I. Munk et C. A. Ewald (trad. par J.-E. Heymans et P. Masoin), 1897.
(2) *Étude sur la croissance*, 1890.

accès de fièvre de croissance, les douleurs dans les os des membres par spoliation du phosphore, les exostoses dites de croissance (Rubinstein, *Soc. méd. int. de Berlin*, 1891), les céphalées de croissance et les tics, les grimaces, les travers d'esprit, les accidents hystériformes de la puberté, la suractivité fonctionnelle du cœur, dite à tort hypertrophie cardiaque de croissance, et qui n'est que la conséquence d'une disproportion passagère entre un cœur rapidement augmenté de volume et un thorax d'un périmètre encore insuffisant; la chlorose.

On connaît l'arrêt apporté à la croissance par l'atrophie du corps thyroïde qui crée le myxœdème; la radiographie par les rayons Rœntgen a permis à Springer de constater l'influence de divers états pathologiques altérant la nutrition sur l'arrêt de la croissance d'après l'aspect transparent ou opaque du cartilage de conjugaison du tibia et du fémur. La persistance de l'état infantile dans le myxœdème est attestée par la non-ossification de ce cartilage qui demeure transparent; le traitement thyroïdien dans de tels cas a pu faire grandir encore un sujet de 34 ans. La même méthode a montré que, dans la syphilis héréditaire où l'arrêt de développement paraît dû à une tendance à l'ossification précoce, le cartilage persiste pourtant; que chez les enfants d'alcooliques, le cartilage est mince, irrégulier, ossifié prématurément; que par contre, dans la tuberculose héréditaire ou acquise, le cartilage persiste et son ossification paraît ralentie (*Ac. des Sc.*, 17 mai 1897).

La fréquence des troubles de la nutrition pendant la croissance constitue pour cet âge une véritable et permanente opportunité morbide, quand par suite d'une hygiène défectueuse l'enfant ou l'adolescent sont privés des aliments convenables, de l'oxygène, de la radiation lumineuse et de l'exercice; il en est trop souvent ainsi dans les maisons d'éducation. M. Bouchard a tracé, de manière à décourager de le reprendre après lui, le tableau de ce collégien de 14 à 15 ans qui s'amaigrit et pâlit malgré le fer, le quinquina et les biftecks, qui perd le goût du plaisir aussi bien que du travail. « L'inappétence et les troubles digestifs sont provoqués ou entretenus ou aggravés par l'inaction, par l'ennui, par la vie confinée, par l'absence de cette stimulation organique que donnent la satisfaction morale et l'exercice au grand air, en pleine liberté. Il y a eu, pour ces causes diverses, insuffisance de l'apport au moment même où l'organisme réclamait une plus grande quantité de matériaux pour la constitution des éléments de nouvelle formation. Cette matière qu'ils ne puisaient pas dans les aliments, les tissus en croissance étaient obligés de la soustraire aux tissus déjà formés, et de cette croissance, effectuée dans des conditions vicieuses, résultent des tissus nouveaux, imparfaits au point de vue de leur constitution chimique, en même temps qu'une détérioration chimique des tissus anciens, spoliés indûment par les organites nouveaux. » — « Dans ces conditions de détérioration, l'enfant devient plus vulnérable; les moindres causes provoquent chez lui des maladies aiguës auxquelles succèdent souvent des maladies chroniques. » Car les germes infectieux s'implantent facilement et pullulent dans les organismes en état de mauvaise nutrition; les microbes pyogènes et même le bacille tuberculeux guettent l'adolescent débile : l'ostéite de croissance est le terrain de culture du streptocoque de l'ostéomyélite infectieuse, la bronchite banale est la porte ouverte à la tuberculose du poumon.

Parmi les états physiologiques qui s'accompagnent de modifications plus ou moins intenses des actes nutritifs, il faut encore citer la menstruation, la grossesse et la lactation.

Pendant les *époques menstruelles*, il y a lieu de signaler un trouble passager de la nutrition avec perversion, quelquefois assez accusée, des échanges : les sédiments uratiques abondent dans les urines, les acides gras affluent aux émonctoires, viciant parfois l'haleine, et communiquant une odeur insolite aux sécrétions de la peau. M. H. Keller (1) a publié sur cette question de récentes recherches qui l'ont mené aux conclusions suivantes. Pendant la menstruation normale suffisamment abondante, il y a diminution de l'azote total, de l'urée et surtout des matières azotées incomplètement oxydées, et augmentation très nette du coefficient d'oxydation d'A. Robin. Si la menstruation est faible et insuffisante, il y a des variations dans la sécrétion des éléments azotés des urines. L'équilibre azoté n'est pas troublé par le retour physiologique des pertes sanguines de la menstruation (Th. Schrader). La menstruation est accompagnée d'une diminution de la destruction de l'albumine du corps. L'oxydation des éléments azotés atteint le maximum. C'est approximativement au milieu du temps qui sépare deux époques que les produits de la désassimilation des corps azotés, l'azote total, l'urée, les matières extractives azotées, l'acide urique atteignent leur minimum. Ils prennent ensuite une marche ascendante jusqu'au moment de la menstruation qui commence le mouvement de descente. Chez les sujets dont la nutrition est déjà pervertie à l'ordinaire, souvent l'époque menstruelle est l'occasion de quelque spasme ou accès douloureux, colique hépatique, migraine, accès d'asthme.

Pendant la *grossesse*, il y a généralement impulsion plus vive imprimée aux phénomènes nutritifs en vue de la formation des tissus du nouvel être (pléthore de la grossesse); mais, par suite même de l'augmentation des actes nutritifs, il y a formation de déchets plus abondants. Si ceux-ci sont incomplètement oxydés ou trop lentement expulsés par suite de circonstances hygiéniques ou pathologiques, l'organisme peut en être intoxiqué, et ses grands appareils gênés dans leurs fonctions; le dépôt de graisse dans les cellules hépatiques et rénales, l'accumulation des extractifs, des leucomaïnes dans le sang préparent ces grands accidents convulsifs et comateux de l'éclampsie. On peut encore citer comme exemple de troubles de la nutrition chez la femme enceinte l'hyperchromie cutanée. La lithiase biliaire est fréquente pendant la grossesse (Huchard) et pendant la *lactation* (2), ainsi que la tendance à l'obésité.

Les modifications que la *vieillesse* imprime à l'individu se résument en une atrophie générale, comme l'a montré Charcot dans ses études sur les maladies des vieillards (3). Chez le vieillard la désassimilation l'emporte sur l'assimilation. Le poids, qui est au maximum vers 40 ans chez l'homme, vers 50 ans chez la femme, commence à diminuer à 60 ans; à 80 ans la perte est en moyenne de 6 kilogrammes. (Quételet, *Sur l'homme et le développement de ses facultés*, Paris, 1865.) Le processus atrophique, qui se traduit par l'émaciation (*habitus corporis strictus*) précédée quelquefois par une période d'adiposité passagère (*habitus corporis laxus*), porte non seulement sur les muscles et le squelette, mais sur le cerveau et la moelle, les troncs nerveux, les poumons et le foie; tous les organes sanguificateurs, rate et ganglions lymphatiques, diminuent de poids et de volume. Le cœur seul peut résister à cette atrophie ou même s'hypertrophier par suite de l'athérome des artères; les reins peuvent rester

(1) La nutrition pendant la menstruation. *Arch. gén. de méd.*, mai 1897.
(2) A. Ollivier, *Études de pathologie et de clinique médicales*, 1887.
(3) *Caractères généraux de la pathologie sénile*, œuvres complètes, t. VII.

normaux quand ils ne sont pas sclérosés; le réseau des capillaires sanguins s'appauvrit dans les viscères, la peau et les muqueuses; les villosités et les glandes disparaissent en partie dans le tube digestif. L'atrophie peut être histologiquement une atrophie simple des éléments anatomiques sans modification de structure; à un degré plus avancé s'observent les infiltrations pigmentaire ou graisseuse, les incrustations calcaires. Dans le tissu du cerveau la névroglie prédomine sur les éléments nerveux, elle s'infiltre de granulations amyloïdes (Virchow); chimiquement ce tissu perd une quantité notable de matières grasses, l'eau et le phosphore s'accroissent (Bibra et Schlossberger). Les parois des artérioles du cerveau sont pourtant remplies de granulations graisseuses (Paget, Ch. Robin), ainsi que les faisceaux musculaires de la vie animale et de la vie organique.

Outre les processus passifs d'atrophie, la sénilité suffit à provoquer l'endartérite par suite d'une prolifération cellulaire plus ou moins active; mais, à un moment donné, les éléments cellulaires de nouvelle formation sont saisis par la dégénérescence graisseuse, et dans la membrane interne se forment les abcès athéromateux, riches en graisse et en cristaux de cholestérine, qui peuvent ultérieurement se vider dans le torrent circulatoire, ou s'incruster de sels calcaires et produire des oblitérations artérielles. « C'est alors que se produisent sur divers points de l'organisme ces altérations par défaut de nutrition qui constituent un des chapitres les plus originaux de la pathologie des vieillards » (Charcot).

Les modifications physiologiques qui chez le vieillard correspondent aux changements de texture sont, outre l'anéantissement graduel des fonctions génitales et l'affaiblissement des forces musculaires, l'amoindrissement des fonctions respiratoires (diminution de la quantité d'acide carbonique exhalé et du nombre des respirations), la diminution des sécrétions urinaire et sudorale, gastro-intestinales. Le pouls augmente de fréquence (Leuret et Mitivié), et l'impulsion cardiaque est souvent énergique par suite même de la réaction du moteur central contre la gêne circulatoire périphérique due à l'athérome; le pouls est dur parce que l'élasticité artérielle est diminuée.

Nous avons dit déjà que le vieillard excrétait moins d'urée. Les recherches de Mossé (*Ac. des Sc. de Montpellier*, 2 juin 1890) ont montré que dans les urines du vieillard les éléments complètement oxydés sont diminués et les éléments incomplètement oxydés sont augmentés. La tendance des cellules à se saturer d'oxygène (faim d'oxygène) diminue dans l'état sénile (Pawlinow) (1). L'élimination de l'acide urique se fait très irrégulièrement par véritables décharges; l'excrétion moyenne en est proportionnellement plus forte que chez l'adulte, bien que d'une façon absolue elle soit plus faible ($0^{gr},48$ par vingt-quatre heures). La toxicité urinaire est moindre chez le vieillard que chez l'adulte et l'enfant.

Sa température centrale est à peu près la même que chez l'adulte, mais chez celui-ci la différence est à peine sensible entre les températures rectale et axillaire; chez le vieillard la température de l'aisselle est très inférieure à celle du rectum.

(1) La condition nécessaire de la vie et de l'évolution considérée comme condition de la maladie et du dépérissement sénile de l'organisme. Moscou, 1897.

## III

## TROUBLES DE LA NUTRITION DANS DES ÉTATS PATHOLOGIQUES

### EXEMPLES DANS LES QUATRE PROCESSUS PATHOGÉNIQUES

*Dystrophies élémentaires primitives* : Dermite artificielle expérimentale.
*Réactions nerveuses* : Troubles trophiques expérimentaux et dans les maladies du système nerveux. — Troubles de la nutrition dans les névroses : hystérie, épilepsie, hypnotisme; dans l'aliénation mentale.
*Troubles primitifs de la nutrition.*
*Infection et intoxication* : Poisons microbiens. Modifications de la nutrition immédiates et lointaines par les maladies infectieuses aiguës et chroniques. — Poisons comme l'alcool, le plomb, etc.

La multiplicité des conditions que requiert l'exécution correcte des actes nutritifs explique que ceux-ci soient troublés *dans tous les états morbides*, et l'on pourrait, au seul point de vue des troubles de la nutrition, faire défiler la pathologie tout entière. Une telle œuvre a de quoi tenter : mais, outre qu'elle dépasserait de beaucoup nos forces, elle serait disproportionnée avec le cadre d'un ouvrage comme celui auquel nous collaborons; d'ailleurs il faut bien avouer que la chimie biologique n'a encore fourni qu'un trop petit nombre de solutions précises aux innombrables problèmes que soulève la nutrition, quand on quitte le domaine des faits généraux pour aborder les cas particuliers. Nous devrons donc nous contenter modestement d'indiquer ce que nous savons des troubles nutritifs envisagés dans quelques processus morbides, avant d'aborder les maladies de la nutrition proprement dites.

M. Bouchard a montré, par une analyse minutieuse des causes de nos maladies, que, si les causes morbifiques sont innombrables, leurs façons d'agir sur nous se réduisent à un petit nombre de modalités ou *processus pathogéniques* isolés ou associés.

Dans le procédé pathogénique appelé par M. Bouchard **dystrophie élémentaire primitive**, la cause morbifique peut influencer directement, d'une manière mécanique, physique ou chimique, certains éléments anatomiques, comme le font un traumatisme ou l'application brutale de températures extrêmes, de l'électricité ou le contact des poisons.

Si ces influences directes n'ont pas pour effet immédiat de détruire les cellules, elles provoquent de leur part une *réaction vitale*, qui à coup sûr doit s'accompagner de troubles de la nutrition; ceux-ci nous sont malheureusement presque inconnus jusqu'à ce jour. Cependant on peut se faire une idée de ce qui doit se passer dans certains cas, en réfléchissant aux résultats des recherches de Quinquaud sur les troubles de la nutrition qui surviennent chez l'animal auquel on a causé, en lui faisant des brûlures plus ou moins étendues, une *dermatite artificielle* [1]. Cette irritation expérimentale des téguments peut conduire à la mort, après avoir engendré, dans tous les tissus, des troubles progressifs et variés de la nutrition tels que diminution de la capacité respiratoire du sang, véritable désharmonie nutritive par suite de laquelle la température, l'ab-

[1] *Tribune médicale*, mai et juin 1890.

sorption d'oxygène et l'exhalation d'acide carbonique ne restent plus dans un rapport constant, disparition du glycogène hépatique, altérations hématiques diverses, ralentissement des échanges interstitiels, perturbations des excreta urinaires, enfin rétention de matières toxiques dans le sang et les tissus et même pénétration dans le sang des microbes par les ulcérations cutanées.

Un tel exemple nous montre que l'influence directe de la cause morbifique sur la nutrition d'une partie de l'organisme n'est que le *primum movens* d'une série de contre-coups sur la nutrition générale; à la dystrophie élémentaire primitive sont venus s'ajouter promptement d'autres processus, les réactions nerveuses sollicitant par voie réflexe des troubles vasculaires locaux et à distance, les troubles généraux de la nutrition, l'auto-intoxication, sans préjudice des infections auxquelles toute altération tégumentaire peut ouvrir la porte.

Les **réactions nerveuses**, qui constituent le deuxième processus pathogénique, ont, nous l'avons déjà dit, une influence considérable sur la nutrition générale et sur la nutrition de telle ou telle partie de l'organisme. Nous avons cité, comme exemples de l'inhibition exercée par le système nerveux sur les échanges chimiques entre le sang et les tissus, la rutilance du sang veineux dans un membre énervé (Brown-Séquard), les variations dans la consommation du sucre par les tissus sous l'influence d'excitations diverses de l'axe cérébro-spinal et des nerfs périphériques (Bouchard).

On peut citer les exemples des atrophies viscérales et des lésions tégumentaires consécutives aux *sections nerveuses*. Nélaton avait constaté l'atrophie du testicule après la section du nerf spermatique. Deux à trois semaines après la résection des nerfs du cordon chez le chien et le lapin, Obolensky a observé l'atrophie et, quatre mois plus tard, la dégénérescence graisseuse du testicule. L'altération de la cornée après la section intra-crânienne du trijumeau, bien que sa cause réelle ait soulevé des discussions nombreuses, paraît, d'après les plus récents expérimentateurs, le résultat d'un trouble nutritif. On connaît les altérations de la nutrition provoquées par Laborde et Leven au moyen de la section de l'ischiatique chez le cobaye et le lapin : la pâleur et la sécheresse de la peau, les ulcérations, la chute des poils et des ongles, les hémorragies intra-dermiques, la nécrose des phalanges, tous phénomènes constatés cliniquement dans bon nombre de maladies des centres nerveux ou des nerfs périphériques.

Les aplasies cutanées et osseuses, l'alopécie, les troubles de la pigmentation des téguments d'origine nerveuse, certaines sclérodermies, les vergetures de la peau consécutives à certaines maladies (fièvre typhoïde, pleurésies) et dont M. Bouchard a étudié la pathogénie (1), le zona et les dermatoneuroses (2), les arthropathies, les hypertrophies ou atrophies osseuses, toutes les *trophonévroses*, en un mot, ne sont-elles pas des preuves de l'influence directe exercée par les nerfs ou les centres nerveux sur la nutrition de certaines cellules?

On a beaucoup discuté pour savoir si ces phénomènes ne sont pas seulement le résultat de troubles circulatoires, le système nerveux modifiant les échanges nutritifs d'une façon indirecte par l'intermédiaire des vaso-moteurs. Les œdèmes et les hémorragies consécutifs aux sections nerveuses s'expliquent

(1) Société clinique de Paris, 1879.
(2) Cf. Dermatoneuroses, dans le *Traité descriptif des maladies de la peau*, par Leloir et E. Vidal, 1891.

évidemment bien ainsi, mais la majorité des observateurs contemporains va plus loin et accepte l'action directement trophique du système nerveux.

On a cité des exemples d'hypertrophie, c'est-à-dire d'accroissement de la nutrition cellulaire, après des sections nerveuses. Adelmann a vu la section du nerf tibial chez le cheval suivie d'une augmentation de volume du sabot.

Mais, en laissant de côté ces faits spéciaux, on peut admettre qu'il existe dans certaines maladies nerveuses, avec ou sans lésions, des troubles de la nutrition générale, des modifications dans les échanges nutritifs, se traduisant par des oxydations ralenties ou peu accélérées. Les études de ce genre n'ont pas encore été poussées très loin, néanmoins on peut citer certains résultats. Nous invoquerons comme exemples ce qu'on sait de la nutrition dans la névrose hystérique, dans l'épilepsie et dans l'aliénation mentale.

C'est une opinion assez généralement répandue que *chez les hystériques*, outre tant d'anomalies du fonctionnement des organes, il existe un trouble de la nutrition par suite duquel ces individus sont capables de vivre longtemps en ne prenant qu'une alimentation insuffisante et sans tomber cependant dans la cachexie, comme cela arriverait infailliblement à d'autres malades. On a dit même, pour caractériser cette anomalie, que les hystériques étaient capables de vivre comme les animaux hibernants. Il y a dans cette croyance une erreur et un fond de vérité. L'erreur est manifeste, puisque la nutrition des hystériques à l'état normal, c'est-à-dire en dehors de certains accidents déterminés de leur névrose, est une nutrition normale. Mais, dans des conditions particulières, il existe vraiment chez les hystériques un ralentissement de la nutrition.

L'attention a été dès 1871 attirée sur ces faits lorsque Charcot a étudié l'ischurie hystérique et ses rapports avec l'anorexie. En 1875, M. Bouchard démontrait péremptoirement, par le dosage de l'urée dans leurs urines, le ralentissement de la nutrition chez certaines hystériques atteintes de vomissements avec anorexie. En 1876, M. Empereur [1] a développé cette idée. Il n'a pas attribué ce ralentissement de la nutrition à l'hystérie en général, mais il a entrepris de prouver que l'arrêt de la nutrition chez les hystériques peut être en relation avec des états pathologiques autres que les vomissements et l'anorexie.

En 1887, MM. Gilles de la Tourette et H. Cathelineau ont repris, à la Salpêtrière, dans le service de M. Charcot, l'étude de la nutrition des hystériques.

Ils ont scindé leur travail en deux parties : étude de la nutrition chez l'hystérique normal et dans l'hystérie pathologique.

En comparant les poids des malades, la quantité des urines excrétées, le résidu fixe, la teneur en urée et en phosphates, MM. Gilles de la Tourette et Cathelineau concluent que « chez l'hystérique, en dehors des manifestations pathologiques de la névrose autres que les stigmates permanents, la nutrition s'effectue normalement. Les hystériques ne constituent pas des êtres à part. Lorsque chez elles l'assimilation ou la désassimilation ne se font pas, leur organisme en supporte parfaitement les conséquences en ce qui regarde l'ensemble des phénomènes biologiques. »

D'ailleurs le sang dans l'hystérie normale, en dehors des cas d'anémie et de chlorose, contient les proportions normales d'hémoglobine (Quinquaud), d'urée et de glycose [2].

(1) *La nutrition dans l'hystérie.* Thèse de Paris, 1876.
(2) *Progrès médical*, 14 février 1891.

[*P. LE GENDRE.*]

Mais, si l'hystérique à l'état normal n'offre pas de troubles nutritifs, il en est autrement quand surviennent certains phénomènes, l'attaque d'hystérie convulsive par exemple.

L'urine émise après les attaques d'hystérie a de tout temps frappé les observateurs. Ces urines claires, aqueuses, pâles, avaient déjà été indiquées par Hippocrate; Sydenham, et après lui Van Swieten, Cullen, ont répété qu'elles sont un signe caractéristique de l'hystérie. D'après ces anciens observateurs, quand un spasme larvé se résout par des urines claires, abondantes, c'est de l'hystérie. Ils ont exagéré, il y a d'autres états nerveux qui se jugent ainsi; mais ils avaient bien vu le fait. Plus tard Rollo, Cruikshank ont constaté que ces urines contiennent peu de matières organiques. Rayer y trouve très peu d'urée. Quelques auteurs y ont signalé la présence de matières anomales, le sucre (Gibb, Golden, Reynoso). Cette constatation n'a pas été confirmée; Michéa n'a pas trouvé de sucre, M. Bouchard non plus.

Mais il y a une modification dans la teneur en matières azotées. MM. G. de la Tourette et Cathelineau [1] disent que les urines récoltées pendant vingt-quatre heures après l'accès sont en quantité normale ou peu augmentées, mais qu'il y a diminution de la quantité de matières solides, diminution de l'urée et de l'acide phosphorique. Toutefois, il y aurait augmentation relative des phosphates terreux. Ainsi l'acide phosphorique, qui, dosé comme acide phosphorique anhydre, est environ en quantité de 3gr,19 par vingt-quatre heures à l'état normal, peut tomber à 1 gramme et même à moins; mais, tandis qu'habituellement 1 partie est combinée à la chaux et à la magnésie, 3 parties étant combinées à la soude et à la potasse, après l'attaque d'hystérie le rapport tend à se rapprocher de l'unité, ou, si l'on veut, l'acide phosphorique des phosphates terreux ne diminue pas autant que celui des phosphates alcalins, mais pourtant tous deux sont diminués. C'est ce que MM. G. de la Tourette et Cathelineau appellent l'*inversion de la formule des phosphates*. Ce même trouble nutritif a été constaté par Chantemesse dans un cas de pseudo-méningite hystérique [2].

Dans certains cas de fièvre chez des hystériques, l'hyperthermie représenterait l'équivalent thermique de l'état de mal hystérique; mais cette hyperthermie peut, suivant R. Vizioli (*Ann. di Nevrologia*, 1891), ne pas influer du tout sur les échanges organiques, qui peuvent même subir un ralentissement marqué comme celui qu'on voit dans toutes les autres manifestations de l'état de mal hystérique. En raison de ce paradoxe, l'examen des urines pourrait, dans des cas où la nature de la fièvre est douteuse, faire incliner vers une manifestation hystérique, si les urines n'ont qu'une faible teneur en matériaux solides.

Cette notion pourrait servir encore à différencier les convulsions hystériques des convulsions épileptiques, surtout dans les cas de simulation.

En effet, au point de vue des troubles nutritifs attestés par les modifications de l'excrétion urinaire, l'attaque d'hystérie est inverse de l'*accès d'épilepsie*; celui-ci se juge par une augmentation considérable des principes constituants de l'urine [3]. Comme autres troubles de la nutrition, M. Féré a constaté la diminution de la capacité respiratoire chez les épileptiques et il attribue à cette

(1) *Progrès médical*, 4 mai 1889.
(2) Société médicale des hôpitaux, 22 mai 1891.
(3) Académie des sciences, 14 avril 1890.

hématose insuffisante la fréquence de la phtisie chez eux. M. Hénocque a noté chez ces malades une diminution dans l'activité des échanges (¹).

Pour revenir à l'hystérie, dans la grande crise convulsive il y a une modification de la nutrition, et particulièrement une moindre destruction de la matière azotée. Cette modification, cet arrêt de la nutrition qui existe pendant l'accès, sont semblables aux troubles que M. Bouchard avait signalés à propos de cet état complexe décrit sous le nom de vomissements hystériques avec anorexie, et qu'il vaudrait mieux désigner sous le nom de ralentissement hystérique de la nutrition (²).

Si chez certaines hystériques la nutrition n'est troublée que pendant quelques heures, pendant un jour, elle peut l'être chez d'autres pendant des semaines, des mois. Il y a en effet des hystériques qui se mettent à vomir tout ce qu'elles mangent, fût-ce une cuillerée de lait. Le caractère de leurs vomissements est d'être essentiellement alimentaires. Ils se produisent très peu de temps après l'ingestion des aliments, qui sont rejetés sans avoir même d'odeur aigre, sans avoir subi la moindre transformation digestive. Ces vomissements s'accompagnent toujours d'anorexie; on sait que certaines hystériques ne mangent pas, ou bien ne mangent que quand on les y pousse ou pour obéir aux habitudes sociales. Elles ne mangent pas, ou du moins si peu que quelques-unes peuvent vivre pendant des semaines, des mois, des années d'un œuf à la coque, d'une tasse à café de lait, d'un biscuit par jour, mais elles boivent de l'eau sucrée pour faire de la chaleur. Ces femmes pourtant ne maigrissent pas ou maigrissent très peu; on dirait qu'il se fait une sorte de cristallisation de leur matière; elles diminuent peu de poids et ne fabriquent plus que des quantités très faibles de matières excrémentitielles. Tandis qu'un individu normal en état d'inanition perd 800 grammes par jour, une des malades de M. Bouchard n'avait perdu que 1 kilogramme en vingt-huit jours. Elle urinait seulement en vingt-quatre heures 250 centimètres cubes d'une densité très faible (1000 à 1010), caractère opposé à celui des urines oliguriques. Il y avait 2$^{gr}$,10 d'urée par vingt-quatre heures. Il n'est pas étonnant qu'elle ait à peine maigri tout en ne mangeant pas, puisqu'elle n'éprouvait presque aucune perte. Dans la thèse d'Empereur, il y a un cas où l'urée était tombée à 0$^{gr}$,75.

En présence d'une pareille suppression des actes nutritifs il y avait lieu de supposer que d'autres troubles devaient exister dans les fonctions connexes. Empereur dit avoir constaté simultanément une diminution des actes respiratoires : la quantité d'air inspiré diminuerait de moitié, et l'air perdrait moins d'oxygène en traversant le poumon. La température, malgré cette hypohématose, ne s'abaisse pourtant qu'exceptionnellement.

Une telle vie n'est pas une vie normale, quoiqu'elle puisse durer des années. Les malades en question ne sont pas seulement comme certains hommes qui diffèrent de leurs voisins parce qu'ils livrent aux émonctoires moins d'urée par kilogramme, comme ces vieillards chez lesquels la nutrition est ralentie dans tous ses modes; il ne s'agit plus seulement de ces variations relatives dans l'intensité de la nutrition qui s'accommodent avec la vie normale. Chez les hystériques dont la nutrition est perturbée, des troubles fonctionnels finissent par apparaître; elles ont une faiblesse croissante, du tremblement amyosthé-

(¹) Société de biologie, 18 mai 1889.
(²) Leçons faites à la Charité le 1er et le 8 mai 1873 et publiées dans le *Mouvement médical* du 28 juin et du 5 juillet 1873.

[P. LE GENDRE]

nique à la moindre tentative d'exercice. Enfin un accident grave peut survenir chez ces malades, c'est la tuberculisation à laquelle prédispose toute détérioration de l'économie. On a dit qu'il était heureux pour une jeune fille phtisique de devenir hystérique, parce qu'il en résultait une transformation avantageuse de sa phtisie. On a voulu dire par là que les phtisiques hystériques détruisent moins de matière et arrivent au marasme moins rapidement — opinion basée sur cette autre erreur, que la nutrition serait ralentie chez les hystériques d'une façon habituelle. La vérité est que les phtisiques qui deviennent hystériques ne se portent pas mieux; quant aux hystériques, qui, devenues phtisiques, ont une phtisie à évolution lente, on peut peut-être expliquer la lenteur de cette évolution chez elles par ce fait que les hystériques sont très souvent des arthritiques et que l'arthritisme n'est pas un terrain favorable au bacille tuberculeux. Ajoutons que, si les malades qui ont des vomissements hystériques avec anorexie deviennent phtisiques, c'est qu'elles subissent à cause de la diminution de leur nutrition une déchéance; elles perdent leur force de résistance soit par suite d'une détérioration chimique qui crée un milieu favorable au développement des bacilles, soit parce que les cellules, ayant une vie moins intense, remplissent moins complètement leurs fonctions de phagocytes et ne réussissent plus à dévorer les microbes.

MM. G. de la Tourette et Cathelineau [1] ont aussi étudié la *nutrition dans l'hypnotisme*; chez trois hystériques, hypnotisables, plongées pendant une heure dans une période du grand hypnotisme (léthargie, catalepsie et somnambulisme), ces observateurs ont constaté une diminution du volume de l'urine et de la quantité de tous les excreta urinaires, résidu fixe, urée, phosphates avec inversion de la formule de ceux-ci. C'est surtout pendant la catalepsie et la léthargie prolongées que ces troubles nutritifs s'opèrent. Il y donc parenté étroite au point de vue des modifications chimiques entre l'hystérie et l'hypnotisme, et en outre on voit que l'hypnotisme doit être envisagé comme un état pathologique.

Dans l'*aliénation mentale* la nutrition subit des altérations profondes; ce qui cadre bien avec cette opinion que « la folie est une maladie de l'être tout entier » (Ball). Il est facile de prouver ces troubles de la nutrition chez les aliénés par l'examen rapide des principales fonctions organiques [2]. Et d'abord les pesées régulièrement faites ont montré qu'à la période prodromique de presque toutes les maladies mentales l'amaigrissement est rapide, considérable et difficilement explicable par les causes ordinaires. A la période d'invasion des conceptions délirantes la perte de poids continue, mais plutôt moins accentuée. Dans la période d'état, quand l'intelligence est annulée, l'embonpoint peut reparaître, si les fonctions digestives sont convenables. A la période terminale, il peut y avoir une augmentation considérable du poids par obésité, même quand la terminaison est mauvaise comme l'établissement définitif de la démence. Mais, dans les cas qui se terminent par le retour à la guérison, Nasse a le premier montré que le rapide accroissement du poids est un signe de convalescence, surtout chez les jeunes gens et les femmes. On a vu cet accroissement atteindre 200 à 500 grammes par jour, et aller jusqu'à faire gagner au sujet 30, 40 et jusqu'à 100 pour 100 de son poids primitif.

(1) *Progrès médical*, 26 avril 1890.
(2) Ball, *Leçons sur les maladies mentales*, 2e édit., 1890.

L'excrétion urinaire présente de nombreuses modifications suivant la nature des troubles mentaux. Dans la mélancolie et les formes dépressives, les malades urinent peu, l'urine est plus dense, l'urée et les chlorures diminuent, l'acide urique et les urates augmentent; bref, la nutrition est ralentie. Dans la manie, il y a une diminution des phosphates non seulement d'une manière absolue, mais encore proportionnellement aux autres déchets organiques. Dans la démence, l'excrétion urinaire est diminuée quantitativement et qualitativement. Dans la manie l'urine perd une grande partie de sa toxicité par suite d'une rétention morbide des déchets normaux toxiques de l'organisme (Chevalier-Lavaure) (1). MM. Weil et Dubois (de Lyon) ont aussi prouvé expérimentalement que l'urine de certains vésaniques est beaucoup moins toxique que l'urine normale (2e *Congrès de médecine mentale*, à Lyon, 7 août 1891). Cette diminution de la toxicité ne peut s'expliquer que par la rétention élective de certaines toxines par le rein ou par une déviation de la nutrition sous l'influence de la perturbation nerveuse.

Mairet et Bosc ont étudié la toxicité de l'urine chez des malades atteints de manie, de stupeur, de lypémanie, de folie des persécutions et de démence sénile. Tantôt ils ont reproduit seulement le tableau de l'intoxication par l'urine normale, tantôt l'urine a donné naissance à des symptômes nouveaux et cette toxicité spéciale a persisté jusqu'à ce que l'individu fût rentré dans l'état normal. Ils en concluent que, dans le premier cas, il s'agissait seulement de névroses, et, dans le second, de troubles physiques plus profonds (*Ann. méd. psych.*, janvier 1892).

En dehors de toute lésion rénale ou cardiaque, l'albuminurie s'observe assez souvent chez les aliénés; plus souvent encore, la glycosurie et l'oxalurie ont été signalées par Lindsay (1).

Les autres sécrétions trahissent encore par leurs troubles l'altération générale de la nutrition et celle du système nerveux. La sécrétion sudorale est généralement diminuée, la peau sèche, l'épiderme cassant et fendillé, en dehors des crises d'agitation où existent des sueurs profuses. La séborrhée fréquente est en rapport avec la mauvaise assimilation des graisses; leur décomposition aboutit à l'élimination d'acides gras volatils par la peau et le poumon, d'où l'odeur fétide de la peau et de l'haleine qui communique aux salles d'aliénés une odeur spéciale, distincte de celle des salles de gâteux, distincte aussi de toutes les autres odeurs répugnantes des prisons, des chambrées de casernes et des dortoirs de pensionnats.

On observe encore, comme signes de troubles nutritifs chez les aliénés, la fragilité des ongles, qui se fendillent; l'état cassant des cheveux, leur coloration terne, leur chute précoce. La mélanodermie se voit assez souvent sous forme de taches pigmentaires ou d'une teinte brunâtre générale de la peau.

La salive, sécrétée en très petite quantité chez les mélancoliques, est plus abondante qu'à l'état normal chez les maniaques, qui ont une sputation fréquente et dont la salive épaissie et visqueuse présente assez souvent les caractères de la salive sécrétée sous l'influence de l'excitation du grand sympathique.

La sécrétion du suc gastrique est plus ou moins diminuée chez les mélancoliques, d'où l'horreur qu'ils ont souvent pour l'alimentation; elle est augmentée au contraire chez les maniaques et les déments, qui ont un besoin de manger

(1) *Des auto-intoxications dans les maladies mentales*. Thèse de Bordeaux, 1890. — Cf. Jean Toy. *Glycosurie et psychoses*. Thèse de Lyon, 1895.

fréquent, impérieux, et chez lesquels la digestion de masses considérables d'aliments s'opère avec une rapidité quelquefois surprenante. On n'a guère publié d'analyses du suc gastrique des aliénés, mais il y a présomption pour que l'hypo- ou l'anachlorhydrie existe dans les états dépressifs, et l'hyperchlorhydrie chez les agités. On voit des aliénés mangeurs voraces qui restent toujours d'une maigreur extrême; si la digestion chez eux se fait bien, l'assimilation est entravée. La constipation, qui est si fréquente chez les aliénés, tient probablement à la diminution du suc intestinal et à l'insuffisance de la fonction biliaire. L'auto-intoxication par dilatation de l'estomac (Bettencourt-Rodrigues) et par stercorémie n'est pas sans jouer quelque rôle dans certains états de fièvre et de troubles généraux sans lésion organique palpable. Tous les aliénistes sont d'accord sur l'utilité des purgatifs fréquents chez leurs malades, et, depuis que l'antisepsie intestinale est vulgarisée, plusieurs qui l'ont instituée de temps en temps chez les aliénés soumis à leurs soins s'en sont loués. Le lavage de l'estomac a donné de bons résultats contre la sitiophobie lypémaniaque et la lypémanie (E. Régis).

Une preuve qui doit être encore invoquée à l'appui du trouble de la nutrition chez les aliénés est l'abaissement fréquent de la température centrale chez les mélancoliques; on l'a vue descendre jusqu'à 35 degrés dans le rectum; elle s'abaisse encore bien davantage, jusqu'à 30, 28, 25 degrés dans des cas de collapsus qui viennent brusquement terminer la vie de ces malades. Quand la température, par contre, s'élève chez un aliéné, c'est d'ordinaire l'indice de quelque raptus congestif des centres nerveux, prélude d'une période d'excitation.

Les troubles de la nutrition portent encore d'une manière remarquable sur les tissus cartilagineux et osseux des aliénés. La fréquence des hématomes de l'oreille, la facilité avec laquelle les côtes se fracturent, l'ostéomalacie en sont la preuve : le tissu osseux perd une partie de ses sels calcaires et subit la dégénérescence graisseuse. C'est encore aux troubles de nutrition du système vasculaire que se rapportent le purpura, les taches ecchymotiques si fréquentes chez certains aliénés.

Mais, en dehors de l'existence chez les aliénés de troubles de la nutrition dépendant de leur maladie mentale, la question a été posée par de récentes recherches de savoir si des *troubles de la nutrition primitifs* ne sont pas dans certains cas la *cause de l'aliénation mentale*. On admet des folies toxiques par poisons d'origine extérieure (médicamenteux ou alimentaires); il y en a peut-être aussi qui sont causées par des poisons engendrés au sein de l'organisme, soit dans le tube digestif par les fermentations pathologiques, soit dans l'intimité même des tissus par une perturbation de l'activité cellulaire; tel est ce cas de délire vésanique relié à un trouble profond de la nutrition publié par M. Gilbert Ballet [1]. Ce seraient là des folies par trouble de la nutrition.

Les **troubles de la nutrition primitifs** ou **préalables**, qui constituent le troisième processus pathogénique admis par M. Bouchard, nous les étudierons dans la seconde partie de ce travail. Ce sont eux qui, constituant les diathèses quand ils sont permanents, ou créant des opportunités morbides temporaires, régissent le plus grand nombre des maladies chroniques, et expliquent l'apparition de beaucoup de maladies aiguës. Par suite des modifications chimiques

[1] Soc. méd. des hôpitaux, 1893.

qu'ils impriment à la composition des humeurs et des plasmas, ils rendent ceux-ci plus favorables à la vie et à la pullulation des microbes pathogènes, agents de la plupart des maladies aiguës. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces faits quand nous verrons que les diabétiques par exemple sont, par suite de leur perversion nutritive générale, une proie incessamment offerte à de multiples infections, aux microbes pyogènes comme au bacille tuberculeux.

Les **infections** ont les rapports les plus intimes avec les troubles de la nutrition, et rapports de deux ordres.

Si l'on excepte de rares agents infectieux qui semblent avoir prise sur tous les organismes humains en toute circonstance, pourvu qu'ils y soient introduits (syphilis, rage, morve, fièvre jaune, choléra, etc.), l'infection n'est possible le plus souvent qu'à la faveur d'un trouble préalable de la nutrition qui oblige l'organisme à consentir à l'infection, en amoindrissant ses défenses, en paralysant ses centres nerveux vaso-dilatateurs pour les empêcher de lancer contre les microbes envahisseurs les légions de ses leucocytes phagocytaires.

Mais, quand l'infection a commencé à se réaliser, c'est-à-dire quand les quelques microbes introduits dans un espace restreint de l'organisme ont réussi à pulluler et à répandre autour d'eux les poisons solubles qu'ils fabriquent, c'est par l'intermédiaire de troubles de la nutrition, les uns passagers et les autres durables, que les microbes exerceront sur l'organisme les diverses actions nuisibles ou utiles qui constituent les différentes phases de la maladie.

M. Bouchard a exposé, dans une synthèse si remarquée, d'abord au Centenaire de la Faculté de Montpellier, puis au Congrès de Berlin (1890), la part qui revient aux troubles de la nutrition provoqués par les poisons microbiens dans les accidents graves ou mortels des maladies infectieuses, la guérison et l'immunité. Si ces vues sont hautement suggestives, elles ne reposent encore que sur un petit nombre de faits précis, presque tous relatifs aux maladies expérimentales (maladie pyocyanique, charbon, etc.). Il résulte pourtant de ces faits que l'action des microbes sur la nutrition, s'exerçant par l'intermédiaire de leurs sécrétions chimiques, est tout à fait comparable à celle des poisons minéraux ou organiques, introduits accidentellement dans l'organisme, mais leur puissance est bien autrement terrifiante, comme nous avons pu en juger par la tuberculine de Koch.

C'est en définitive à l'**intoxication** que ressortissent les troubles de la nutrition dans les maladies infectieuses. Ainsi s'explique, par exemple, que les scléroses vasculaires et viscérales puissent être l'aboutissant de certaines maladies infectieuses comme de certaines intoxications chroniques ; qu'on puisse rapporter des myocardites, des cirrhoses du foie, des néphrites interstitielles, des scléroses de la moelle et du cerveau, des névrites périphériques aussi bien à la fièvre typhoïde, à la scarlatine, à la syphilis qu'à l'alcoolisme et au saturnisme.

Nous savons bien peu de choses encore sur les troubles nutritifs causés par les *poisons microbiens* à courte et à longue échéance. Toutefois, il est de constatation courante que certaines maladies infectieuses, aiguës ou chroniques, peuvent transformer complètement le tempérament. A la suite de la rougeole le tempérament lymphatique s'accentue jusqu'à la scrofule chez des sujets n'ayant jusque-là présenté que de légères manifestations du lymphatisme. La syphilis, même parfaitement guérie, laisse souvent de profondes modifications dans la

nutrition. Je sais un homme qui, maigre jusqu'à 20 ans, atteint à cet âge d'une syphilis de moyenne intensité, devint rapidement obèse en peu d'années avec tous les signes d'un ralentissement nutritif. On pourrait peut-être dire que dans ce cas la thérapeutique iodo-hydrargyrique a joué un rôle, mais j'ai observé aussi plusieurs exemples d'individus maigres jusqu'à une fièvre typhoïde grave, à la suite de laquelle ils furent atteints rapidement d'une extrême obésité.

Un exemple de trouble général de la nutrition très digne d'intérêt est celui que fournit Sokolowski (*Deutsch. Archiv. f. klin. Med.*, XLVIII, p. 558, 1891). Il a fait remarquer que chez des tuberculeux dont la maladie évolue lentement on peut voir survenir des phénomènes d'arthritisme; tandis que les lésions pulmonaires deviennent fibreuses et guérissent, les malades engraissent, ils éliminent abondamment de l'acide urique, offrant une dyspepsie qui a les caractères de celle des arthritiques; les lésions pulmonaires tuberculeuses étant guéries, le malade reste sujet à contracter souvent des catarrhes bronchiques vulgaires. La genèse de cet arthritisme acquis est complexe. Sokolowski invoque la suralimentation surtout carnée et lactée, en un mot riche en azote, l'absence d'exercice, peut-être aussi les perturbations de la circulation porte, liées à la fréquence des troubles abdominaux chez les phtisiques; le retentissement de ceux-ci sur le foie provoquerait par l'intermédiaire de cet organe une formation exagérée d'acide urique, une diathèse urique.

Nous sommes mieux renseignés sur les troubles de la nutrition que déterminent les poisons comme l'*alcool*, le *plomb*, le *mercure*, le *phosphore*, l'*oxyde de carbone*, etc.

Le *chloroforme*, administré en inhalations pendant un temps assez prolongé, trouble les échanges nutritifs. Kart et Mester (1) ont constaté d'une part que l'intoxication chronique chez les animaux amène une dégénérescence graisseuse des parenchymes. Les animaux en expérience perdent de leur poids; l'excrétion plus grande des albuminoïdes se traduit par une augmentation du chlore et de l'azote dans leurs urines. Chez l'homme, après des opérations ayant duré de 1 h. 1/2 à 2 h. 1/2 sous le chloroforme, l'urobilinurie est constante, et l'urine contient en quantité considérable une matière analogue à la cystine et renfermant du soufre. Le pouvoir réducteur de l'urine est augmenté par formation d'une combinaison d'acide glycurique; son acidité est doublée ou triplée.

Plusieurs poisons entraînent un ralentissement des échanges nutritifs, qui est très comparable à celui qui caractérise la grande diathèse arthritique, héréditaire, innée ou acquise.

Pour ne citer que deux exemples de ce rapprochement qui vient naturellement à l'esprit, l'alcoolique a beaucoup des accidents morbides et des lésions viscérales de l'arthritique. L'alcool ralentit les processus nutritifs. L. Reiss, entre autres, a montré, par des analyses sur l'homme, que, sous l'influence de l'ingestion de ce poison, l'excrétion d'urée diminue, de même que la teneur des urines en acide urique, chlorures, phosphates et sulfates (2).

Outre l'influence générale qu'ils exercent sur la nutrition de toutes les cellules, il y a des poisons doués d'une action presque élective sur une ou plusieurs

(1) *Zeitsch. f. klin. Med.*, XVIII, p. 469, anal. par Plicque in *Rev. Hayem*. — Vidal. Influence de l'anesthésie chloroformique sur les phénomènes chimiques de l'organisme (Recherches expérimentales). Thèse de Paris, 1897.
(2) *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1880.

espèces d'éléments anatomiques. Ainsi l'alcool influence probablement plus vite les fonctions des éléments nerveux et des éléments conjonctifs que celles d'autres cellules. C'est un poison sclérogène.

Le plomb paraît porter particulièrement son action sur le globule sanguin, la fibre musculaire striée et les éléments nerveux. Il exerce une influence stéatosante sur les tissus, sur les épithéliums du rein; il provoque l'athérome des vaisseaux, et, d'une manière générale, il pervertit la nutrition en la ralentissant, diminuant l'excrétion de l'urée, créant la goutte saturnine par un mécanisme analogue à celui qui régit la goutte héréditaire; en pervertissant la nutrition des cellules des centres nerveux, il prépare l'éclosion de névroses comme l'hystérie, lorsqu'il ne cause pas directement des altérations anatomiques des nerfs périphériques.

## IV

## TROUBLES DE LA NUTRITION DANS DES ÉTATS PATHOLOGIQUES

### EXEMPLES PRIS DANS LES MALADIES DES PRINCIPAUX ORGANES ET APPAREILS

A. Dans la fièvre. — B. Dans la phtisie et les maladies chroniques du poumon. — C. Dans le cancer. — D. Dans les maladies de l'hématopoièse. — E. Dans les maladies du tube digestif et la dilatation de l'estomac. — F. Dans les maladies du foie. — G. Dans les maladies du rein. — H. Dans les maladies de la peau. — I. Par suppression d'un organe.

---

### A. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LA FIÈVRE*

Dans les maladies infectieuses aiguës, ce que nous connaissons le mieux, ce sont les troubles de nutrition qui sont sous la dépendance directe de la fièvre ou du moins qui l'accompagnent; car les rapports réciproques de la modification des actes nutritifs et de l'hyperthermie ne sont pas tranchés d'une façon absolue [1].

La manière la plus simple dont on puisse se renseigner sur l'*état de la nutrition chez les fébricitants* est d'analyser leurs urines. A les envisager d'une manière générale, on relève les caractères suivants : accroissement de la matière colorante aux dépens de l'hémoglobine d'un assez grand nombre de globules rouges détruits ; — densité accrue; — augmentation des sels de potasse et diminution des chlorures. Il y a des variations dans le taux des urates et de l'urée; car les conditions qui président à l'excrétion de l'urée chez les fébricitants sont complexes. Si l'activité des combustions, étant accrue en raison de la fièvre, peut augmenter l'urée par destruction des tissus, le taux de l'urée est diminué à cause de la diète. Claude Bernard a admis que les fébricitants excrètent de 1gr,50 à 2gr,89 d'urée par kilogramme [2]. Mais la quantité d'urée excrétée ne donne pas la représentation exacte de la quantité de matières albuminoïdes détruite chez les fébricitants; car les matières extractives sont en

(1) Hirtz, art. fièvre, *Dict. de Jaccoud*. — Lereboullet, art. fièvre, *Dict. encyclop.* — Hallopeau, *Traité de pathologie générale*, 3e édit., 1890. — Bouchard, Les doctrines de la fièvre, *Semaine méd.*, 15 mars 1895.

(2) *Leçons sur la chaleur animale*, 1876.

excès dans leurs urines et elles sont des produits d'élaboration incomplète qui auraient dû être éliminés à l'état d'urée. On n'a pas constaté de rapport constant entre l'augmentation de l'urée excrétée et le degré de l'hyperthermie. Ainsi, malgré la persistance de l'hyperthermie dans la pneumonie et la fièvre typhoïde, le taux de l'urée diminue souvent. Mais l'excrétion d'urée en plus grande abondance a été notée au moment de la crise urinaire qui précède, accompagne ou suit la chute de la température dans certaines fièvres.

La perte du poids, qui peut être aussi bien la conséquence d'une désassimilation excessive que celle d'une assimilation insuffisante, varie non seulement suivant l'intensité et la persistance de la fièvre, mais encore suivant l'alimentation des fébricitants; elle est bien moindre de nos jours dans les fièvres continues de longue durée, grâce à l'habitude, généralement acceptée, de fournir aux malades la plus grande somme d'aliments compatible avec le fonctionnement incorrect de leur tube digestif. Mais la perte de poids n'est pas exclusivement influencée par la diminution des aliments; car l'expérimentation a montré que la diète absolue ne détermine jamais une perte de poids aussi considérable que la fièvre; en 24 heures, un pneumonique peut perdre 16 pour 100 de son poids. Un fait notoire, c'est que dans certaines fièvres continues, dans la fièvre typhoïde par exemple, l'amaigrissement et la perte du poids s'accentuent considérablement au début de la convalescence, au moment où la température vient de redevenir normale.

On a constaté que du sang d'un fébricitant on extrait une moindre quantité de gaz, que l'acide carbonique peut y être réduit de plus d'un tiers dans la variole (Brouardel) [1]. Suivant Klemperer, la diminution de l'alcalinité du sang et de sa richesse en acide carbonique sous l'influence de la fièvre peut servir, beaucoup plus que l'hyperthermie, à apprécier le degré d'intoxication de l'organisme. Les médicaments qui, comme l'antipyrine, ramènent la température à la normale, ne rendent pas au sang sa teneur normale en acide carbonique et ne combattent nullement l'intoxication de l'économie [2].

Dans la fièvre toujours le sang a une moindre capacité d'absorption pour l'oxygène. La réduction de l'hémoglobine a été étudiée par Hénocque au moyen de l'hématospectroscopie.

Les altérations chimiques que l'on remarque dans certains tissus, à l'autopsie de malades ayant succombé à des maladies fébriles, sont-elles sous la dépendance de la fièvre seule? — Certainement non. La fièvre est une des conséquences de l'infection. Les altérations cellulaires peuvent dépendre des troubles de la nutrition, des perversions dans les échanges entre les cellules et les plasmas, des modifications que subit la vie des cellules au sein d'humeurs adultérées par l'encombrement des déchets cellulaires incomplètement oxydés, mais certainement aussi par les poisons que fabriquent les microbes. Le mécanisme de la dégénérescence cireuse des fibres musculaires, de la tuméfaction trouble des épithéliums du rein et des cellules du foie, de la nécrose de coagulation (Cohnheim), de la transformation amyloïde, nous échappe. Nous comprenons mieux celui de la dégénérescence graisseuse par destruction de la matière albuminoïde en présence d'une quantité insuffisante d'oxygène; Litten, ayant soumis pendant plusieurs jours des animaux à une température élevée, a

(1) *Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux*, 1870.
(2) Neuvième Congrès de médecine interne à Vienne, 1890.

constaté la dégénérescence graisseuse des viscères principaux [1]; or, l'absorption d'oxygène diminue, ainsi que l'élimination d'acide carbonique, dans un milieu surchauffé.

Mais les fébricitants diffèrent des animaux en expérience à ce dernier point de vue, puisqu'ils exhalent un excès d'acide carbonique. Liebermeister a trouvé que les fiévreux éliminaient deux fois et demie plus d'acide carbonique que les gens sains, que cette élimination carbonique plus active commençait avec la fièvre, était constamment proportionnelle à elle et cessait en même temps. P. Regnard, Lilienfeld, Ewald, qui a trouvé un excès d'acide carbonique dans les urines fébriles, Senator, acceptent aussi ce fait, qui ne constitue pas d'ailleurs une loi rigoureusement applicable à tous les états fébriles, puisque Wertheim a observé que chez les typhiques le rapport de l'exhalation carbonique était en comparaison de celle des hommes sains comme 83,8 est à 100.

Dans la fièvre, la quantité d'oxygène absorbée a été trouvée augmentée par Regnard, Lilienfeld et Colasanti, diminuée par Wertheim et Henrijean. La diminution des oxydations est considérée par M. A. Robin comme constante dans les états typhoïdes graves [2].

Les mêmes différences ont été notées dans la proportion d'urée éliminée. L'augmentation peut être de 50 pour 100 (Unruh), de 100 pour 100 (Senator). Mais elle n'est pas parallèle à l'élévation de la température; l'urée peut diminuer au cours des fièvres, malgré la persistance de l'hyperthermie. Elle est diminuée, nous a appris Regnard, dans la fièvre intermittente des lithiases hépatique et rénale, tandis qu'elle est accrue dans la fièvre intermittente légitime, palustre. L'urée peut commencer à être excrétée en plus grande quantité avant le frisson initial, pendant la période latente de la fièvre, mais l'accroissement d'urée peut persister même après la chute de la température. L'hyperthermie n'est donc pas la conséquence exclusive de l'augmentation des oxydations interstitielles. Mais celles-ci peuvent être la conséquence de l'hyperthermie, du moins l'excrétion d'urée augmente chez les animaux échauffés artificiellement.

Les troubles de la nutrition dans la fièvre ne sont pas seulement affaire d'augmentation ou de diminution dans la quantité de matière albuminoïde détruite; l'élaboration de la matière est pervertie. Quand le chiffre de l'urée est diminué, les matières extractives augmentent. M. A. Robin appelle *coefficient d'oxydation* le rapport entre la quantité totale d'azote contenue dans l'urine et celle que fournit l'urée seule; il estime que ce rapport nous renseigne assez exactement sur la manière dont s'accomplissent les oxydations de la matière azotée des tissus. Ce coefficient, qui est normal ou tend à augmenter dans les phlegmasies franches, tombe dans les états typhoïdes de 84,7 pour 100 à 72 pour 100. Dans les cas mortels le chiffre des matières extractives dépasse celui de l'urée; plus l'état typhoïde est accentué, plus les produits incomplètement brûlés s'accumulent dans l'organisme [3].

L'acide urique est excrété en quantité surabondante dans les fièvres qui s'accompagnent d'une entrave sérieuse à la fonction respiratoire (Ranke). Les phosphates augmentent [4], les chlorures diminuent.

(1) *Virchow's Archiv.*, LXX.

(2) Voir aussi, sur la question de l'échange respiratoire des gaz pendant la fièvre, une communication de M. Kraus à la Société des médecins de Vienne (25 avril 1890), in *Semaine médicale*.

(3) *Leçons de clinique et de thérapeutique médicales*, 1887.

(4) Suivant W. Pipping (Zür Keuntniss des Kindlichen Stoffweichsels bei Fieber, *Skandin.*

M. A. Robin a fourni par l'urologie certaines indications utiles au point de vue de l'action qu'exercent sur la nutrition des fébricitants les médicaments les plus usités comme antipyrétiques. L'acide salicylique augmente la proportion des matériaux solides et élève le taux de l'urée. Le sulfate de quinine abaisse les matériaux solides et l'urée; il diminue donc les désintégrations et les oxydations organiques. L'alcool diminue les oxydations, mais il diminue moins la désintégration organique que la combustion des produits désintégrés, il enraye les déperditions; c'est surtout un agent d'épargne. Enfin la digitale chez les fébricitants augmente les matériaux solides et l'urée, mais dans des proportions différentes, puisque le rapport de l'urée aux matériaux solides décroît sensiblement.

### B. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LA PHTISIE ET LES MALADIES CHRONIQUES DU POUMON*

La quantité des urines, légèrement augmentée au début de la *phtisie*, est normale dans la seconde période et diminuée dans la troisième. Dans un quart des cas, la polyurie des phtisiques est en rapport avec la phosphaturie, plus rarement avec l'azoturie ([1]).

Quand la dénutrition commence chez le phtisique, elle se révèle par la phosphaturie. Au début de la phtisie un malade perd 3 ou 4 grammes de phosphates par litre d'urine; à la période de cachexie, la phosphaturie s'arrête (Teissier). C'est par la phosphaturie que peuvent être expliquées certaines douleurs que les tuberculeux ressentent dans la continuité des os longs et que MM. Charrin et Guignard ont étudiées en les rapportant à leur vraie cause. Ces douleurs sont distinctes de la mélalgie, qui est attribuable dans d'autres cas à des névrites périphériques, et aux douleurs de la thrombose cachectique.

Les chlorures augmentent aussi dans l'urine des phtisiques quand la dénutrition s'accentue.

Tout phtisique, chez qui la moyenne des matériaux solides éliminés par l'urine en 24 heures descend au-dessous de 30 grammes, entre dans la période cachectique; leur augmentation chez des phtisiques n'ayant ni sueurs, ni fièvre, ni diarrhée, indique une suractivité nutritive de bon augure; toutefois, dans ces mêmes conditions, le chiffre de 30 grammes et même un moindre n'a pas de signification fâcheuse si le poids du malade augmente ([2]).

Si la fièvre apparaît, les urines revêtent les caractères des urines fébriles; les sueurs profuses en diminuent la quantité, l'acide urique et les urates, trop abondants pour rester dissous dans une plus faible proportion d'eau, se précipitent. L'urée peut augmenter proportionnellement à la température fébrile, mais il arrive un moment où la dénutrition est telle, surtout celle du tissu musculaire, que l'azote absorbé, même quand les malades mangent encore une certaine quantité d'aliments azotés, n'est plus suffisant pour faire les frais de l'usure organique; alors l'urée tombe au-dessous de la normale.

*Archiv. f. Phys.*, 1890), il y a une légère diminution de l'acide phosphorique excrété chez les enfants pendant la fièvre scarlatine. Cet auteur a constaté que si, en général, l'excrétion d'azote est augmentée dans la période fébrile, il est quelques cas où elle reste normale. Quand la fièvre est modérée, l'albumine alimentaire peut être utilisée presque aussi complètement qu'à l'état normal; car, dans ce cas, une alimentation azotée ne provoque pas une plus forte excrétion d'azote.

([1]) A. Robin, Études cliniques sur la nutrition dans la phtisie. *Arch. gén. de méd.*, 1894.

([2]) A. Robin, *Arch. gén. de méd.*, 1895.

La glycosurie se voit de temps en temps, peu abondante; elle est expliquée tantôt par des troubles fonctionnels du foie, tantôt par l'entrave qu'apporte à l'hématose l'insuffisance de la respiration, tantôt par une inhibition nerveuse des échanges organiques.

L'albuminurie, qui survient dans près d'un tiers des cas chez les phtisiques, reconnaît une pathogénie complexe. Elle peut être sous la dépendance d'une lésion rénale, mais souvent aussi elle est dyscrasique et peut être due à l'une des causes suivantes : l'hyperthermie, les troubles gastro-intestinaux, les altérations hépatiques, les troubles de la nutrition générale, la cachexie tuberculeuse (P. Le Noir) (1).

La peptonurie est fréquente chez les phtisiques — 20 fois sur 20 cas de tuberculose avancée (Jackson), 16 fois sur 45 cas (P. Le Noir). — Quelquefois liée à la fièvre ou à la diarrhée, elle est bien plus fréquemment la conséquence de la dilatation de l'estomac et des perturbations fonctionnelles du foie, avec lesquelles nous sommes habitués à la voir coïncider si souvent (Bouchard).

Quinquaud (2) a constaté que l'exhalation pulmonaire de l'acide carbonique est augmentée au troisième degré de la phtisie, souvent au deuxième, parfois dès le début, qu'il y ait ou non de la fièvre; on pourrait en tirer des indications pour le pronostic : le phtisique n'est pas en danger prochain, tant qu'il exhale moins de 0,65 d'acide carbonique par kilogramme de son poids et par heure ; il est menacé d'une fin prochaine si l'exhalation d'acide carbonique atteint et dépasse d'une manière continue 0,80.

La capacité respiratoire du sang diminue au fur et à mesure que la phtisie s'aggrave. Tandis qu'à l'état normal 100 centimètres cubes de sang, agités à l'air ou avec l'oxygène, absorbent 20 à 22 centimètres cubes d'oxygène, chez le tuberculeux au deuxième degré ils n'absorbent plus que 18, 16, 15 centimètres cubes; au troisième degré la capacité respiratoire du sang tombe à 14 centimètres cubes; lorsqu'elle s'abaisse au-dessous de 13 centimètres cubes, la survie ne peut excéder quelques mois (3).

La glycémie est aussi très diminuée chez le phtisique; le sang, au lieu de contenir 0,040 à 0,065 milligrammes de glycose pour 100, arrive à n'en plus contenir que 0,015 chez le phtisique menacé d'une fin prochaine.

La nutrition est troublée plus ou moins profondément dans toutes les maladies chroniques du poumon, infectieuses ou non : la *dilatation des bronches*, les *bronchites chroniques* et les *scléroses pulmonaires* par irritations mécaniques (pneumokonioses). L'insuffisance de l'hématose est pour une part dans certaines déformations localisées à la pulpe des doigts et aux ongles, puisque les diverses variétés du doigt dit hippocratique s'observent dans la cyanose par malformation cardiaque comme dans la phtisie et la bronchectasie. Mais un certain rôle peut appartenir dans la production des troubles trophiques à l'auto-intoxication par résorption des sécrétions bronchiques stagnantes; cette explication a été proposée pour l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique décrite par P. Marie. M. Bamberger a observé une hypertrophie diffuse et douloureuse de divers os (phalanges, avant-bras, jambes) chez des malades atteints de bronchectasie, et il invoque pour l'expliquer la pénétration dans la circulation du contenu

(1) *Étude de l'albuminurie chez les phtisiques.* Thèse de Paris, 1890.
(2) *Études expérimentales et cliniques sur la tuberculose*, t. II, fasc. II.
(3) Consulter : Tapret et Londe, Étude comparée de la nutrition chez les femmes enceintes et chez les phtisiques. *Rev. de la tuberc.*, oct. 1894.

des bronches dilatées qui provoquerait un trouble de la nutrition du tissu osseux, comme le phosphore ou l'arsenic [1].

### C. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LE CANCER*

Je laisse de côté la question de savoir si le développement des tumeurs malignes est préparé et commandé par des troubles diathésiques préalables de la nutrition. Après Bazin, Verneuil et ses élèves ont défendu cette opinion que l'arthritisme joue un grand rôle dans la genèse des cancers. Je dirai seulement ici quelque chose des travaux faits sur les troubles de la nutrition *dans le cancer* une fois réalisé. On connaît les publications de M. Rommelaëre qui a donné l'hypoazoturie et l'hypophosphaturie comme un signe diagnostique important des néoplasmes. La peptonurie a été signalée dans les cancers par Maixner et Pacanowski. Nous citerons encore les travaux de Fr. Müller[2] et de G. Klemperer[3]. Müller a constaté toujours chez les cancéreux (que le siège du néoplasme soit dans l'estomac, le sein, la verge, le pancréas) une élimination de matière azotée en quantité supérieure à la quantité d'azote fournie par les aliments[4]. L'économie s'appauvrit donc en matières albuminoïdes. Mais, tandis que chez certains cancéreux cette perte est simplement due à l'inanition, chez d'autres elle se produit même avec une nourriture suffisante et paraît dépendre directement de la résorption de produits toxiques (ptomaïnes?), qui, élaborés dans les tissus cancéreux, amènent la cachexie : cette cachexie est caractérisée plutôt par l'hydrémie que par l'anémie; les globules rouges sont diminués de nombre et leur teneur en hémoglobine abaissée, les leucocytes sont plus nombreux. Les matières grasses sont moins atteintes que les albuminoïdes, d'où l'affaiblissement surtout accentué du système musculaire.

La toxicité spéciale de l'urine des cancéreux, vérifiée récemment encore par F. Meyer (*Zeitsch. für Klin. med.*, XXXIII, 5-6, 1897), et qui diminue au début ou au cours des accidents comateux, l'apparition chez certains cancéreux d'un coma qui rappelle le coma diabétique ou dyspeptique, sont des arguments en faveur de l'auto-intoxication dans le cancer. D'ailleurs Klemperer a constaté fréquemment la diminution de l'alcalinité du sang dans le coma des cancéreux comme dans le coma des diabétiques. Il admet aussi que les troubles nutritifs aboutissant à la cachexie cancéreuse sont le résultat de la résorption d'une toxine fabriquée par le cancer[5]. Mais en outre la pulpe splénique est beaucoup plus toxique chez les cancéreux que chez des sujets non atteints de cancer (F. Meyer, *loc. cit.*).

M. Bard définit la cachexie des tumeurs malignes une sorte d'auto-intoxication de l'économie par les produits excrémentitiels ou de sécrétion des cellules de la tumeur, qui n'a pas d'autre canal excréteur que les vaisseaux de la circulation générale : mais il n'admet pas que ces produits soient des sucs anormaux

(1) Société império-royale des médecins de Vienne, mars 1889. — A. LEFEBVRE, Des déformations ostéo-articulaires consécutives à des maladies de l'appareil pleuro-pulmonaire. Thèse de Paris, 1891.

(2) *Journal de médecine de Bruxelles*, 1883 et 1884.

(3) *Zeitschr. f. klin. Med.*, XVI, p. 486-550.

(4) *Berl. klin. Woch.*, p. 869, oct. 1889.

(5) Sur le poison cancéreux, consulter aussi ADAMKIEWICZ (*Deutsch. Med. Woch.*, 1891).

et spécialement toxiques. Ce sont les produits normaux de sécrétion ou de déchet des tissus constituants de la tumeur tels qu'on les trouve dans le tissu analogue de l'organisme sain[1].

Cependant Freund a étudié comparativement la composition chimique des tissus normaux et celle des tissus servant d'origine aux néoformations de mauvaise nature. Il a toujours constaté, dans soixante cas, que les tissus de néoformation contiennent environ 50 pour 100 d'albumine en moins que les tissus normaux et que le carcinome présente, avec une proportion normale de graisse, vingt à trente fois plus d'hydrocarbures, tandis que le sarcome offre, avec une proportion à peu près normale de graisse et d'hydrocarbures, une teneur exagérée en peptone, qui s'élève en moyenne à 5 pour 100 du poids du résidu sec. Or, d'autre part, le sang des carcinomateux, même au début et en dehors de toute cachexie, présente une proportion de sucre et d'hydrocarbures double ou triple du taux normal, tandis que le sang des sarcomateux ne contient plus d'hydrocarbures en excès, mais fournit un chiffre exagéré de peptone. Ainsi les substances qui se trouvent en proportion exagérée dans le sang sont précisément celles qui constituent un élément important de chacun des produits de néoformation[2].

Tous les cliniciens ont été frappés de la disproportion qui existe souvent entre le petit volume d'un cancer et la profonde dénutrition du sujet qui en est atteint; je me souviens d'avoir observé avec M. R. Moutard-Martin une femme qui succomba aux progrès de la cachexie la plus rapide, sans qu'un examen minutieux des divers organes ait révélé d'autre cause à cette dénutrition galopante qu'un très petit cancer du pylore, n'ayant produit d'ailleurs qu'une sténose incomplète. On est conduit à admettre que certains néoplasmes exercent une action particulièrement dystrophiante sur l'organisme entier.

### D. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LES MALADIES DE L'HÉMATOPOIÈSE*

Les troubles de la nutrition dans la *chlorose* n'ont encore été jusqu'ici appréciés que par l'analyse des urines. La diminution de l'urée excrétée, déjà vue par Herberger en 1845, serait proportionnelle à la diminution du nombre des globules et, d'après MM. Hanot et Mathieu[3], il suffirait, dans les maladies à manifestations anémiques, de suivre la progression de l'urée pour avoir par là même, toutes les fois que la fièvre n'intervient pas, la mesure indirecte de la réparation globulaire. » Règle qui doit être souvent en défaut, fait remarquer M. Hayem, à cause de l'influence considérable et prépondérante de l'alimentation sur le chiffre de l'urée. L'abaissement du chiffre des phosphates et une augmentation parfois considérable de l'urohématine, par suite de la destruction exagérée des globules rouges, ont été signalés par M. A. Robin[4].

M. Hayem[5] a repris avec précision l'étude de l'urine des chlorotiques et il a constaté lui aussi, dans la chlorose confirmée, une notable diminution de l'urée, qui s'abaisse au tiers ou au quart même de la quantité normale, cet abaisse-

(1) L. Bard, *Précis d'anatomie pathologique*, 1890.
(2) Huitième Congrès de médecine interne à Wiesbaden, avril 1889, in *Semaine médicale*.
(3) *Arch. gén. de médecine*, 1877.
(4) *Essai d'urologie clinique*, 1877.
(5) *Du sang et de ses altérations anatomiques*, 1889.

ment paraissant avoir un rapport plus étroit avec l'état des fonctions digestives qu'avec l'intensité de l'anémie. Le chlorure de sodium et l'acide phosphorique suivent à peu près les variations de l'urée. L'acide urique est en général presque normal.

Les pigments urinaires ont fait l'objet d'une analyse attentive de la part de M. Winter, préparateur de M. Hayem. On trouve parfois des traces d'indican. On trouve les deux chromogènes, l'urohématine d'une manière à peu près constante à des degrés variables, et souvent une proportion anomale et variable d'urobiline. Presque invariablement l'augmentation et la diminution de l'urobiline s'accompagnent de modifications inverses dans la proportion d'urohématine. Lorsque les malades sont sur le point d'être guéris, l'urobiline et l'urohématine disparaissent.

La plupart des chlorotiques s'amaigrissent très notablement, mais leur poids augmente parfois de plusieurs kilogrammes pendant la période de réparation sanguine.

Quand la chlorose est confirmée, le mouvement de nutrition du sang est ralenti, dit M. Hayem; les nouveaux éléments produits ne se transforment plus en globules rouges ou ne le font qu'avec lenteur, et, quand bien même la proportion des éléments détruits reste relativement exagérée, la quantité absolue d'hémoglobine transformée ne peut être qu'inférieure à la normale. L'organisme, ainsi appauvri en hémoglobine active et circulante, se trouve dans des conditions toutes particulières au point de vue de la nutrition générale. Il est impossible que les mutations intra-organiques puissent rester normales. Aussi voit-on les matériaux solides de l'urine et notamment l'urée tomber à un minimum rarement atteint dans les autres maladies.

D'ailleurs, dans les cas de chlorose graves et mortels, on trouve des lésions importantes. On constate des altérations de texture des tissus; ainsi la graisse envahit non seulement la tunique interne des vaisseaux, mais aussi le parenchyme hépatique. Le sang peut être appauvri au point de ne plus pouvoir fournir les matériaux de la sécrétion biliaire. On peut en conclure que le foie des chlorotiques ne reste probablement pas normal, lorsqu'une forte anémie a persisté un certain temps. Comme on peut encore, dans ces circonstances, observer un certain degré d'urobilinurie, ce phénomène paraît être, à une époque avancée de la maladie, une des conséquences de l'altération du foie. Il reste encore cependant indirectement lié aux oscillations de la destruction globulaire. Alors qu'un foie sain fabrique des pigments normaux à l'aide du pigment sanguin, le foie altéré des chlorotiques produit de l'urobiline et, alors même que la proportion absolue de l'hémoglobine est très inférieure à la normale, la quantité d'urobiline excrétée subit des variations en rapport avec les fluctuations de la destruction globulaire.

On voit, en résumé, que l'anémie chlorotique conduit peu à peu à un état général de ralentissement de la nutrition. Cependant, c'est au moment où la déglobulisation est très accentuée que la maladie devient fébrile. Au premier abord cette relation entre l'anémie et la fièvre paraît en contradiction avec l'idée que nous nous formons du processus fébrile.

Le plus habituellement, en effet, la fièvre s'accompagne d'une augmentation des oxydations et il nous paraît très difficile d'admettre un pareil phénomène dans des cas où la circulation d'oxygène est certainement très diminuée.

Mais il est probable, sans qu'on puisse toutefois l'affirmer, que la fièvre des

chlorotiques ne s'accompagne pas d'une augmentation dans la production de chaleur et qu'elle est plutôt le résultat d'une rétention du calorique.

L'anémie considérée comme pyrétogène semble susciter dans les centres de la régulation thermique des modifications fonctionnelles qui portent plutôt sur la répartition du sang que sur les actes d'oxydation intra-organique. Nous savons, en effet, que chez les chlorotiques l'excrétion de l'azote est diminuée d'une manière très notable. Ce fait important se retrouve aussi bien chez les malades atteintes de fièvre que dans les cas où la température centrale reste normale.

Dans l'*anémie dite pernicieuse progressive*, les troubles de la nutrition doivent être très profonds. Mais les modifications de l'urine ne sont pas encore suffisamment connues, dit M. Hayem[1] : « La présence de l'albumine a été rarement signalée; celle des peptones n'a guère été notée que par Laache. Relativement à l'urée, les renseignements sont contradictoires. Tandis que, pour Eichhorst et Quincke, ce principe est augmenté, il serait diminué si l'on s'en rapporte aux chiffres donnés par Müller et Schepelern. » Dans une observation de M. Hayem, le taux de l'urée a été progressivement en décroissant. La proportion de chlorure de sodium est en général diminuée. L'acide urique a été trouvé le plus souvent augmenté.

« Les pigments n'ont pas été étudiés d'une manière suivie. Quincke a attiré un des premiers l'attention sur la fréquence de l'urobilinurie, qu'il rapporte à une destruction exagérée des globules rouges. M. Hayem a constaté de l'urobiline et de l'urohématine; l'urobilinurie irait en s'accentuant au fur et à mesure que la maladie fait des progrès. Aussi cette élimination de pigment ne paraît-elle pouvoir être rapportée à une destruction exagérée des globules rouges qu'au début de la maladie. Plus tard, lorsque la cachexie est avancée et que le foie est dégénéré, il est probable que cet état de la glande hépatique est, de même que dans la chloro-anémie tuberculeuse, la principale cause de l'urobilinurie.

« La destruction globulaire doit être d'ailleurs bien faible, lorsque les malades ne peuvent plus rien digérer et que le sang ne renferme plus qu'un dixième ou même un douzième seulement de la proportion normale d'hémoglobine. C'est cependant parfois à ce moment que les pertes en urobiline sont le plus prononcées.

« On a encore signalé dans l'urine une augmentation d'indican (Müller, Senator, Rokitansky), de l'acide lactique et de la créatinine (Hoffmann), de la leucine et de la tyrosine (Laache). »

Dans la *leucocythémie*, on a noté des troubles de la nutrition qui se trouvent attestés par l'analyse du sang comme par celle des urines. Dans le sang des leucémiques, outre les modifications de la proportion des hématies aux leucocytes et les altérations de ceux-ci, l'hémoglobine peut être diminuée des $\frac{2}{5}$ (Quincke). On a trouvé dans le sang leucémique de l'hypoxanthine, de la glutine qui, suivant Neumann et Salkowski, est en rapport avec les altérations de la moelle des os, de la xanthine, de la lécithine, les acides formique, lactique et succinique, des traces de leucine et de l'acide phospho-glycérique, celui-ci formé aux dépens de la lécithine quand le sang n'est plus frais. — Dans l'urine on trouve l'acide urique augmenté, 5$^{gr}$,40 (Laache); le rapport de l'acide urique avec l'urée est de $\frac{1}{16}$ au lieu du rapport normal qui est $\frac{1}{50}$ à $\frac{1}{80}$; l'acide phosphorique et l'acide

(1) *Loc. cit.*, p. 799.

sulfurique sont augmentés, l'acide oxalique diminué; il existe de l'acide formique. L'urine peut contenir de l'albumine, mais, d'après Gerhardt et Müller, cette albumine présente quelquefois un caractère que les mêmes observateurs ont noté dans la pneumonie fibrineuse : l'acide acétique à froid provoque un précipité qui ne se dissout pas par addition d'un excès de cet acide, mais que dissout l'acide azotique(1).

### E. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LES MALADIES DU CŒUR ET DES VAISSEAUX*

Que les perturbations apportées dans l'irrigation des tissus soient le résultat d'une maladie primitive du moteur central de la circulation ou d'altérations des vaisseaux, toute maladie de l'appareil circulatoire retentit à un moment donné sur la nutrition des éléments anatomiques. La période terminale de toutes les *cardiopathies valvulaires* est caractérisée par des troubles dyscrasiques, c'est-à-dire par des anomalies dans la composition des plasmas et des troubles dystrophiques, c'est-à-dire des altérations de structure des éléments cellulaires; c'est la *cachexie cardiaque.*

Dans cette grande maladie du système vasculaire qui a tant occupé les pathologistes contemporains, l'*artério-sclérose*, les troubles de la nutrition sont nombreux et variés. Ils se résument, suivant M. Chiais (de Menton), dans les points suivants : une diminution de la désintégration organique, une irrégularité dans la réduction des albuminoïdes pouvant aller jusqu'à l'albuminurie; des perturbations dans les hydratations et les déshydratations, une dialyse lente des liquides, de l'irrégularité dans la désassimilation des féculents et sucres (glycosurie) (2).

### F. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LES MALADIES DU TUBE DIGESTIF*

Les maladies du tube digestif sont de celles qui ont la plus grande influence sur la nutrition, et cette influence est très complexe.

Suivant Ferranini (*Riforma medica*, 1895), les modifications imprimées par les affections de l'estomac au degré d'alcalinité du sang et d'acidité de l'urine, à la quantité de chlore qui circule dans le sang et s'élimine par les urines, enfin à la nutrition générale, dépendent de l'état de la motilité de l'estomac et du pouvoir dialysant du chlore gastrique.

Quand le fonctionnement digestif de l'estomac et de l'intestin est troublé au point d'entraver la digestion des albuminoïdes, des féculents, des sucres et des graisses, le malade aboutit à l'inanition graduelle; les choses se passent ainsi à des degrés divers dans la consomption progressive des maladies aiguës fébriles prolongées, qui suspend momentanément la sécrétion du suc gastrique et du suc pancréatique, dans celle du cancer de l'estomac, des gastrites et des entérites chroniques avec atrophie glandulaire, ulcérations suivies de cicatrices, etc. Le tableau des troubles nutritifs peut être alors celui de l'*inanition* par insuffisance alimentaire absolue.

(1) Eichhorst, *Traité de pathologie interne* (traduction française, 1889).
(2) Association française pour l'avancement des Sciences. Session de Marseille, 1891.

Quand les fonctions digestives ne sont entravées que partiellement, on a, suivant qu'il s'agit d'une dyspepsie gastrique ou intestinale, des effets assez différents; car l'insuffisance ou l'arrêt de la peptonisation des albuminoïdes n'a pas les mêmes effets que l'arrêt dans la transformation des graisses ou des hydrates de carbone. Dans le premier cas, l'amaigrissement est plus rapide, dans le second c'est surtout la force et la chaleur qui font le plus vite défaut.

La qualité des substances récrémentitielles est alors en cause et non leur quantité.

Il résulte des recherches de C. von Noorden [1], entre autres, que la suppression complète ou la perversion absolue des fonctions stomacales ne suffit pas à entraver l'assimilation et que l'intestin peut dans une large mesure remplacer l'estomac dans la digestion des éléments azotés.

Mais les dyspepsies agissent encore par d'autres procédés sur la nutrition; la formation d'acides en quantités excessives (acides gras, acides de fermentation) entrave le processus d'absorption de certaines substances minérales, comme la chaux, indispensables à la formation des cellules de certains tissus ou vont dissoudre au sein de l'organisme le squelette minéral des tissus déjà formés. L'étude des dyscrasies acides, du rachitisme et de l'ostéomalacie, nous montrera ultérieurement le mécanisme détaillé de ces processus pathogéniques.

En outre, la pullulation des micro-organismes, agents des fermentations putrides au sein du tube digestif, a pour conséquence la production dans la cavité intestinale d'une foule de corps toxiques, dont l'absorption amène une auto-intoxication de tout l'organisme. M. Bouchard a révélé la fréquence et l'importance de ce processus d'intoxication dans une foule d'états pathologiques dont la *dilatation de l'estomac* est le type et comme le symbole [2]. Il appartient à notre collaborateur, M. Mathieu, d'exposer la question avec l'ampleur qu'elle comporte, à propos des maladies du tube digestif, mais nous ne pouvons nous dispenser d'esquisser ici brièvement les conséquences de l'auto-intoxication d'origine digestive sur la nutrition.

Chez les individus dont l'estomac est constamment dilaté, on observe : des accidents directs que peut expliquer l'action irritante des résidus alimentaires et des substances chimiques formées dans leur masse en décomposition (catarrhe gastrique et dyspepsie, gastrite ulcéreuse, typhlite, appendicite, colite membraneuse); — le retentissement sur des organes voisins (congestion hépatique, abaissement du rein droit) qui peut consister en une influence toxique, circulatoire ou mécanique; — de nombreux troubles du système nerveux et des émonctoires, que les médecins ont en général attribués à des réflexes nerveux, et pour lesquels M. Bouchard a invoqué l'explication beaucoup plus satisfaisante d'une auto-intoxication par résorption de produits toxiques, formés au sein du chyme stagnant et se putréfiant dans l'estomac devenu inerte. Ces troubles imputables à l'intoxication sont les suivants : céphalée, névralgies bilatérales, sensibilité au froid et pourtant sueurs faciles, insomnie, vertiges, troubles de la vue, contractures des extrémités, aphasie transitoire, troubles vaso-moteurs, dermatoses, catarrhe des muqueuses respiratoires, albuminurie, peptonurie.

Mais, en outre, il peut exister chez les personnes atteintes de dilatation gastrique des troubles de la nutrition générale : l'amaigrissement ou une obésité flasque avec pâleur, d'abondants dépôts d'urates dans les urines, qui sont d'une

(1) *Zeitschrift. für klin. Med.*, t. XVII, 1890.
(2) Société médicale des hôpitaux, 1884.

acidité exagérée et dans lesquelles le perchlorure de fer fait quelquefois apparaître une coloration rouge vineux. Certains tissus peuvent s'enflammer; aussi voit-on des phlébites spontanées et le purpura, indice de la fragilité des vaisseaux en état de nutrition défectueuse.

On constate encore avec une extrême fréquence des modifications du tissu osseux au voisinage de certaines articulations; M. Bouchard a fait connaître, et je crois l'avoir confirmée par la statistique clinique [1], l'existence d'une déformation particulière des doigts, qui consiste en un épaississement des extrémités osseuses au niveau de l'articulation de la phalange avec la phalangine. Les *nodosités de Bouchard* sont le résultat d'une hypertrophie simple du tissu osseux; elles sont généralement indolentes, mais quelquefois précédées de douleurs dans les articulations qui vont se déformer. D'autres articulations (métacarpophalangienne du pouce, deuxièmes articulations des orteils, poignet, extrémité interne de la clavicule) peuvent aussi être le siège de gonflements douloureux.

M. Bouchard a vu, et j'ai constaté, de mon côté, l'ostéomalacie chez des dilatés. M. Comby a invoqué la dilatation gastrique comme facteur du rachitisme. J'aurai occasion de revenir sur cette question ultérieurement. La formation d'acides en excès dans le tube digestif des dilatés, notamment l'acide acétique et l'acide lactique, est peut-être la cause des modifications irritatives subies par le tissu osseux.

En résumé, il existe dans la dilatation permanente de l'estomac des troubles de la nutrition générale assez nombreux et assez complexes pour créer une sorte de diathèse acquise, une disposition morbide, affaiblissant le système nerveux, appauvrissant le sang et ouvrant la porte aux maladies de déchéance, dyscrasiques comme la chlorose, ou infectieuses comme la tuberculose.

## G. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LES MALADIES DU FOIE*

Les recherches contemporaines sur les fonctions physiologiques du foie nous ayant appris que cet organe joue un rôle complexe et important dans les métamorphoses de la matière, il est naturel de rechercher quels sont les troubles de la nutrition qui se produisent dans les maladies du foie.

Il faut envisager séparément les cas où il existe de l'*ictère*. En effet, la présence de la bile dans le sang exerce par elle seule une influence sur la nutrition; par les sels biliaires, par le pigment, elle intoxique les cellules nerveuses, elle détruit les hématies et met en liberté une quantité excessive de pigment sanguin que le foie n'arrive plus à transformer en pigment urinaire normal (urobiline). La conséquence en est la production de l'ictère hémaphéique ou ictère sanguin.

Les conséquences de l'ictère sur la nutrition ont été mises en pleine lumière par M. Bouchard [2]. Les fibres blanches du tissu conjonctif ont beau fixer une bonne partie du pigment biliaire et soustraire ainsi momentanément l'organisme à son influence, les reins ont beau éliminer la plus grande partie de la bilirubine et des sels, les globules sanguins, les cellules du foie, les fibres mus-

(1) *Dilatation de l'estomac et fièvre typhoïde. Valeur séméiologique des nodosités de Bouchard.* Thèse inaug., 1886.

(2) *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887.

culaires, les éléments épithéliaux, ceux des membranes vasculaires se détruisent plus ou moins rapidement au contact de cette partie des matériaux de la bile qui n'a été ni éliminée ni fixée. L'activité excessive de la désassimilation des muscles entraîne un amaigrissement rapide. Elle est quelquefois si prompte que l'oxygène disponible cesse de pouvoir suffire aux combustions et que la dégénérescence graisseuse résulte de la persistance d'un des produits de dédoublement de la matière azotée. Cette dégénérescence graisseuse envahit en particulier la cellule hépatique, et alors les actes terminaux de la désassimilation se trouvent entravés. Les matériaux de désassimilation ne subissent plus toutes les métamorphoses auxquelles ils sont soumis normalement dans le foie.

La matière désassimilée ne devient plus excrémentitielle : les substances albuminoïdes restent colloïdes, au lieu de devenir cristalloïdes et dialysables.

L'urée diminue, comme toutes les fois que le fonctionnement de la cellule hépatique est gravement compromis, et, l'urée étant un puissant diurétique, sa diminution ralentit le fonctionnement du rein. D'où une cause nouvelle d'auto-intoxication par rétention des déchets que le rein doit éliminer.

En dehors de l'ictère, toutes les fois que le foie est malade, il y a lieu de distinguer les cas où il est simplement congestionné, et par suite légèrement excité dans ses fonctions, de ceux où la cellule est altérée, qu'elle soit étouffée par la sclérose, ou que son protoplasma soit directement atteint par la dégénérescence graisseuse (insuffisance hépatique).

Les fonctions du foie sont multiples. Au seul point de vue de la nutrition il joue un double rôle. D'une part il doit métamorphoser les matériaux absorbés dans l'intestin, le sucre par exemple, pour en faire la matière glycogène; cette fonction venant à cesser, l'organisme se trouve dépourvu d'une matière qui lui est indispensable. Le foie, d'autre part, doit perfectionner les matériaux de désassimilation : avant qu'ils ne se présentent aux émonctoires, leurs matières colloïdes doivent passer à l'état de matières cristalloïdes dialysables. Par le fait de l'atrophie du foie, il y a donc indigence de matériaux assimilables pour la réparation et accumulation de matériaux de désassimilation qui n'ont pu passer à l'état de matières excrémentitielles. Les matières protéiques n'arrivent plus à l'état d'urée : l'urée diminue. Or, elle est avant tout le diurétique physiologique, forçant l'eau à s'en aller par le rein et à emporter en même temps qu'elle les autres matières solides excrémentitielles.

En même temps que des modifications dans la chimie physiologique du foie, se produisent des modifications chimiques parallèles du sang. Il se fait dans le sang et dans les tissus une accumulation de leucine, de tyrosine, de xanthine, d'hypoxanthine. Ces mêmes corps apparaissent par conséquent dans les urines, et, outre d'autres substances dont le plus grand nombre est mal déterminé, on trouve dans les urines des albumines mal formées, qui n'ont pas le même point de coagulation par la chaleur et se comportent différemment en face de nos réactifs chimiques.

La preuve de la vicieuse élaboration des matières issues de la désassimilation est encore fournie par cette particularité, que M. Bouchard a fait connaître : il est des corps qui, dans les conditions normales, doivent subir dans le foie certaines métamorphoses; ainsi la naphtaline doit fixer un radical sulfuré pour s'éliminer par les urines à l'état de naphtylsulfite de soude. Or, dans l'atrophie aiguë du foie, maladie où la cellule est détruite ou gravement compromise, la naphtaline passe dans l'urine sous un état anomal, encore indéfini malgré

les recherches du chimiste Rosenstiehl; elle communique aux urines une teinte violet pourpre analogue à celle du permanganate de potasse. Cette coloration, due à une anomalie d'élaboration de la naphtaline, a été observée encore par M. Bouchard dans le choléra et la fièvre typhoïde, maladies où existent des altérations profondes du foie.

Dans le foie ictérique, Dastre et Certies ont constaté l'abaissement du pouvoir glycogénique; il en doit résulter un retentissement appréciable sur la nutrition.

Cependant R. Pott, dans un cas d'ictère par stase chez une femme arrivée à la fin d'un cancer du sein avec noyaux secondaires dans le pancréas et le foie, n'a pas constaté de modifications bien notables dans les échanges organiques. Le poids spécifique de l'urine variait de 1015 à 1025; il y avait augmentation relative des matières extractives et de l'acide urique, diminution de l'acide sulfurique des sulfates et des acides sulfo-conjugués.

### H. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LES MALADIES DU REIN*

Les troubles de la nutrition dans les maladies du rein sont évidents; mais, pour se prononcer en connaissance de cause sur le rapport qui les unit aux altérations de cet organe, il faudrait être plus avancé qu'on ne l'est dans la pathogénie du mal de Bright.

Ainsi, pour Semmola, le point de départ de la maladie de Bright serait une perturbation dans la constitution chimique des matières albuminoïdes du sang, par suite de laquelle ces matières, devenues diffusibles d'une manière anomale, traverseraient les épithéliums du rein qui d'ordinaire les retiennent. Peu à peu les cellules du rein seraient irritées par cet exode anomal et s'enflammeraient.

Mais la plupart des pathologistes professent une autre manière de voir : les lésions du rein seraient la conséquence de causes multiples, tantôt d'une infection, tantôt d'une intoxication, — l'élimination des microbes et des toxines fabriquées par eux dans le premier cas, celle de poisons organiques ou minéraux dans le second altérant les épithéliums, — tantôt d'une sclérose vasculaire ou péricanaliculaire.

Une fois l'élimination rénale entravée, il y a rétention dans l'organisme de tels ou tels principes, tantôt de l'eau, tantôt des substances minérales, tantôt des déchets organiques de la désassimilation. D'où entrave à la désassimilation cellulaire; hydrémie, modification des plasmas, fragilité des parois vasculaires, tendances aux stases, œdèmes, hémorragies, aux inflammations bâtardes.

L'albuminurie est par elle-même une cause de trouble de la nutrition; si elle est abondante, elle constitue une spoliation de matières protéiques(1).

### I. — *TROUBLES DE LA NUTRITION DANS LES MALADIES DE LA PEAU*

Quinquaud a fait des recherches sur les pertes subies par l'organisme dans les affections cutanées exfoliantes.

(1) Consulter sur ces questions Labadie-Lagrave, *Urologie clinique et maladie des reins*, 1888. — Brault, Maladies du Rein, dans ce *Traité de Médecine*.

Dans le cours de celles-ci les débris épidermiques, perdus quotidiennement, représentent une grande quantité d'azote (14 à 15 grammes pour 40 ou 50 de squames), de carbone et de soufre.

L'urée diminue beaucoup dans l'urine, fait constaté aussi par Vidal, et elle s'accumule dans le sang qui en contient cinq ou six fois plus qu'à l'état normal.

Ces faits sont corroborés par l'étude de ce qui se passe dans les dermatites expérimentales provoquées par Quinquaud et auxquelles nous avons déjà fait allusion : la glycogenèse reste normale, mais l'oxygène diminue dans le sang ainsi que l'acide carbonique, et cependant la cellule vivante continue à absorber la même quantité d'oxygène; par suite d'un vice de nutrition elle emmagasine donc ce gaz qui ne se trouve plus libre de réaliser les oxydations des produits toxiques. D'où une auto-intoxication pour les animaux en expérience [1].

L'insuffisance des fonctions de la peau exerce une action fâcheuse sur la nutrition; la suppression de la perspiration cutanée a pour conséquence l'auto-intoxication par rétention des poisons que la sueur est chargée d'éliminer; or, les recherches de S. Arloing entre autres (Acad. des sc., août 1897) montrent que la sueur même de l'homme sain renferme des substances énergiquement nocives, capables de troubler plus ou moins tous les systèmes organiques, frappant sur les phénomènes intimes de la nutrition, modifiant la composition du milieu intérieur; ces substances possèdent des propriétés qui ont plus d'une analogie avec celles de certaines toxines microbiennes.

### J. — *TROUBLES DE LA NUTRITION PAR SUPPRESSION D'UN ORGANE*

Des troubles de la nutrition peuvent être engendrés par la suppression d'un organe, et plusieurs des plus intéressants problèmes pathogéniques de ce temps se réfèrent à cette question.

Ainsi le *corps thyroïde*, auquel l'absence de canal excréteur semblait, d'après les anciens physiologistes, enlever toute analogie avec les autres organes glandulaires et que l'on avait doté vaguement d'un rôle effacé dans l'hématopoïèse, agit certainement sur la nutrition générale et par suite sur celle de la peau et du système nerveux. Les travaux contemporains ont prouvé que l'*état crétinoïde* (W. Gull), le *myxœdème* (Ord), la *cachexie pachydermique* (Charcot), l'*idiotie myxœdémateuse* (Bourneville) sont en rapport étroit avec l'altération ou l'absence congénitale du corps thyroïde; que l'ablation totale par le chirurgien du tissu thyroïdien aboutit aussi à la déchéance des fonctions nerveuses (cachexie strumiprive de Kocher, myxœdème opératoire de Reverdin). L'état myxœdémateux des téguments, l'hypertrophie et la déformation des traits, l'abaissement de l'intelligence, la diminution de la mémoire sont la conséquence de la suppression de la totalité du tissu du thyroïdien; il suffit que le chirurgien en respecte une faible partie pour éviter ces troubles.

La destruction de la glande par un néoplasme aboutit rarement à une cachexie semblable parce qu'il est exceptionnel que la totalité de l'organe soit dégénérée. Mais la sclérose a pour effet de l'atrophier au point d'annihiler ses fonctions.

Schiff, qui a fait à plusieurs reprises en 1859 et en 1884 des expériences d'extirpation du corps thyroïde, se demanda après les dernières si cette glande

[1] Congrès de dermatologie, 1889.

ne produisait pas une substance chimique capable d'agir sur les centres nerveux et sur leur nutrition ; il conclut que la thyroïdectomie perd en grande partie ses dangers, si on a introduit d'abord dans la cavité abdominale d'autres corps thyroïdes de la même espèce animale.

Colzi, ayant vu que les accidents graves de la thyroïdectomie totale peuvent être évités par une saignée ou une transfusion de sang faite ultérieurement, crut que la fonction de la thyroïde est d'enlever au sang et de détruire une substance nuisible au système nerveux. Horsley a démontré que la thyroïdectomie amenait chez le singe, outre des perturbations profondes du système nerveux d'ordre moteur, sensitif et psychique, l'infiltration myxœdémateuse des téguments, l'anémie et la leucocythémie avec diminution de la pression artérielle. Albertini et Tizzoni ont trouvé, sans aucune lésion des éléments figurés du sang, sans diminution de l'hémoglobine, une diminution considérable de la teneur du sang en oxygène chez les animaux privés de la totalité du thyroïde ; ils en ont conclu que son rôle est de communiquer à l'hémoglobine la faculté de fixer l'oxygène.

A. Michaelsen a étudié expérimentalement chez les chats [1] l'influence de l'extirpation de la thyroïde sur les échanges gazeux. Ceux-ci sont exagérés. L'acide carbonique est excrété en plus grande quantité; l'élimination de la vapeur d'eau s'opère comme dans l'inanition. En général le quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O}$ est augmenté. C'est aussi le résultat constaté par M. de Tarchanoff [2]. Michaelsen pense, comme Grützner et Colzi, que la glande thyroïde a pour fonctions de neutraliser des déchets de la nutrition capables de provoquer des effets toxiques analogues à ceux de la strychnine; aussi la survie n'est-elle possible après l'extirpation que s'il existe des glandes accessoires ou s'il s'établit une suppléance inconnue.

Rogowitch, ayant constaté des lésions histologiques des cellules nerveuses analogues à celles qu'on rencontre dans l'intoxication phosphorée, admet aussi que les troubles nerveux consécutifs à la thyroïdectomie sont d'ordre toxique.

M. Laulanié, puis M. Gley ont observé, après l'ablation du corps thyroïde chez le chien, des troubles urinaires, augmentation de la toxicité de l'urine, apparition des pigments biliaires et de l'albumine d'une manière transitoire (*Soc. de biol.*, 16 mai 1891).

Alonzo (*Riforma medica*, 1891) a observé, chez le chien aussi, après la thyroïdectomie des lésions rénales inflammatoires et dégénératives, à prédominance tantôt interstitielle et tantôt parenchymateuse, surtout dans la région corticale, lésions très probablement unies à une nutrition insuffisante du rein.

M. V. Robin (*Soc. des sc. méd. de Lyon*, 1892) a émis l'hypothèse d'un rôle thermogène dévolu à la glande thyroïde à propos d'un cas où il a pratiqué avec un succès relatif des injections sous-cutanées de suc thyroïdien : se basant sur ce fait que la température habituelle avait toujours été au-dessous de la normale, sauf pendant une rougeole et une coqueluche avec complications pulmonaires au cours desquelles la température s'était élevée en même temps que le myxœdème disparaissait; après quatre mois d'injections quotidiennes de suc thyroïdien, qui eurent pour effet immédiat d'élever la température, le myxœdème s'améliorait, en même temps que l'état physique et intellectuel du sujet

(1) *Archiv. f. gesammte Physiologie*, XLV, p. 622.
(2) Congrès de physiologie de Bâle, 1889.

se transformait heureusement. M. V. Robin rappelle que quelques physiologistes, dont Horsley, ont noté que le myxœdème n'apparaît pas chez les animaux thyroïdectomisés placés dans un milieu à température élevée et constante.

Des tentatives de greffe thyroïdienne ont été faites chez l'homme avec des succès relatifs ou temporaires. M. Lannelongue (¹) chez une fille idiote, MM. Bircher, Kocher, Bettencourt et Serrano (²) chez des adultes atteints de myxœdème opératoire ou spontané, Merklen et Walther chez une naine myxœdémateuse avec hémorragies profuses (³), ont fait des transplantations de corps thyroïdes de moutons ou d'un morceau de tissu relativement sain pris dans un goitre extirpé (Bircher).

Mais la greffe du corps thyroïde transplanté ne réussit pas en général; il ne tarde pas à s'atrophier, comme l'a constaté expérimentalement M. Bouchard : ayant enlevé le corps thyroïde à 13 chiens, il les avait greffés dans le péritoine de l'un d'eux; celui-ci survécut 12 jours aux autres qui succombèrent 4 à 5 jours après l'opération. Il semble donc bien démontré que la survie a été due à une action chimique et non à une action nerveuse. MM. Bouchard et Charrin ont injecté ensuite du suc thyroïdien à deux myxœdémateux qui ont subi une rapide et notable amélioration au point de vue de l'œdème, de l'état psychique et de la température. Ils ont observé des céphalées pénibles et des douleurs dans les bras. (Associat. française pour l'avanc. des sc., 1891.)

Depuis lors on a préféré faire ingérer aux myxœdémateux des glandes thyroïdiennes fraîches ou du suc thyroïdien fraîchement préparé, puis de la poudre de corps thyroïde desséché et stérilisé. Tous ces procédés ont donné des succès et l'usage interne du corps thyroïde est entré dans la pratique courante pour le traitement du myxœdème, de l'idiotie myxœdémateuse, des arrêts de croissance par atrophie du corps thyroïde, de certaines formes d'obésité. C'est en ce moment le plus satisfaisant exemple d'opothérapie.

La suppression du *pancréas* joue certainement un rôle dans l'évolution des matières sucrées au sein de l'organisme et commande d'autres troubles de la nutrition révélés par la glucosurie, l'azoturie, l'amaigrissement malgré la polyphagie (Mering et Minkowski, Lépine, Hédon). Nous renvoyons l'étude de la glycosurie d'origine pancréatique au chapitre du diabète.

La suppression des *testicules* et des *ovaires* est un exemple encore bien frappant de l'influence obscure, mais certaine, qu'exercent certains organes sur la nutrition générale, en dehors de la fonction principale qu'on était accoutumé à leur attribuer seule. La castration n'a-t-elle pas pour effet d'entraver le développement de certaines parties du squelette, du larynx, d'augmenter au contraire l'accumulation de la graisse dans le tissu cellulaire et de perturber profondément les fonctions cérébrales au point de vue affectif?

Aussi était-il naturel que l'on cherchât si dans le tissu du testicule n'existait pas quelque ferment exerçant une action stimulante sur le système nerveux central. C'est ce qu'a fait Brown-Sequard, pour combattre les effets de la sénilité et de la dépression paralytique et ses recherches ont été le point de départ de toutes ces curieuses découvertes sur le rôle des sécrétions internes, auxquelles nous assistons depuis quelques années. Variot, Mairet et bien d'autres ont imité les premières tentatives de Brown-Sequard et admis que l'introduction dans

(¹) *Ac. des Sc.* et *Bulletin médical*, 9 mars 1870.
(²) Congrès de Limoges, 1890.
(³) Société médicale des hôpitaux, 1890.

l'organisme par voie sous-cutanée d'une petite quantité de suc testiculaire obtenu par la trituration de testicules d'animaux peut augmenter l'énergie vitale, et que cet accroissement d'activité se traduit par la miction et la défécation plus faciles, le travail cérébral plus fructueux, les forces musculaires restaurées. Pœhl attribue l'activité du suc testiculaire à un principe actif chimique défini, la spermine, qu'on peut obtenir à l'état de chlorhydrate.

L'interprétation de ces faits est souvent des plus délicates. Les plus beaux succès ont été obtenus chez des neurasthéniques et des hystériques, chez lesquels les injections sous-cutanées de solutions phosphatées et chlorurées (Chéron, M. de Fleury, Crocq fils) produisent des effets équivalents et chez lesquels il est si difficile de faire la part de la suggestion. Les plus satisfaisantes observations seraient celles de Mairet, qui, agissant sur des aliénés, avait écarté l'effet possible de la suggestion.

La suppression des ovaires est souvent suivie d'obésité et de troubles fonctionnels du système nerveux imputables à un trouble de la nutrition. L'ingestion de poudre ou d'extrait d'ovaires d'animaux paraît les combattre avec efficacité.

La suppression expérimentale du *foie* chez les oiseaux (Minkowski) a montré qu'en pareil cas il n'y a plus de trace de sucre dans le sang quelques heures après l'isolement du foie; que la production de l'urée est arrêtée et que l'acide urique seul est éliminé, mais que l'ammoniaque apparaît en grande quantité dans l'urine.

La destruction des *capsules surrénales*, telle que la produit le plus souvent la dégénérescence tuberculeuse (caséeuse et surtout fibro-caséeuse), à la condition qu'elle ait altéré non seulement le parenchyme glandulaire, mais les ganglions nerveux du grand sympathique compris dans l'enveloppe fibreuse (ganglions péricapsulaires), produit le syndrome bien connu sous le nom de maladie bronzée d'Addison, dont l'asthénie nerveuse et la mélanodermie sont les traits les plus caractéristiques. Il y a bien des raisons pour voir dans la perversion de la pigmentation cutanée un trouble nutritif d'origine nerveuse, comme dans les diverses espèces de dyschromie tégumentaire [1].

La destruction des deux capsules surrénales chez les animaux amène leur mort rapidement; leur destruction partielle n'amène qu'un trouble passager de leur nutrition, l'amaigrissement progressif (Abelous et Langlois). Il y a une influence exercée sur le tissu vasculaire par les capsules surrénales.

## V

### LÉSIONS DE NUTRITION DES CELLULES

Nous avons passé en revue les modifications fonctionnelles de la nutrition qui se manifestent dans les principaux états pathologiques. Mais les troubles de la nutrition peuvent être localisés plus spécialement sur tel ou tel élément anatomique et s'y manifester par des changements de structure, dits lésions de nutrition. Leur étude ressortit à l'anatomie pathologique et nous n'avons ni mission ni qualité pour l'entreprendre; néanmoins nous ne pouvons nous dis-

(1) Alezais et Arnaud, *Revue de médecine*, 1891.

penser d'indiquer en quelques mots leur rôle dans la pathologie générale de la nutrition. Car les lésions de nutrition des éléments anatomiques sont l'aboutissant des troubles fonctionnels généraux.

La *vitalité des cellules* peut être *augmentée* ou *diminuée* ou *pervertie* sous l'influence de causes diverses : altérations d'origine sanguine, c'est-à-dire par apport excessif ou insuffisant de sang, ou apport normal d'un sang adultéré; — modifications de l'influx nerveux, engendrant les lésions trophiques; — réactions contre des irritations traumatiques ou des corps étrangers; — influences directes comme celles des agents physiques (chaleur, froid, électricité) ou des matières toxiques (poisons minéraux, organiques ou microbiens, charriés par les plasmas jusqu'au contact des cellules, qu'ils aient été introduits dans l'économie ou fabriqués en elle).

Les lésions qui résultent de l'augmentation de la vitalité des cellules sont leur *hypertrophie*, c'est-à-dire leur accroissement de volume individuel sans modifications notables de leur structure, leur *hyperplasie* ou augmentation de nombre par divison directe ou indirecte (karyokinèse); la régénération qui aboutit à cicatriser les plaies, à combler les pertes de substance, à restaurer les tissus détruits, est un processus ressortissant à l'hyperplasie et suppose une activité plus grande imprimée momentanément à la nutrition de la partie en voie de régénération.

La diminution de la vitalité se traduit par l'*atrophie* des cellules, c'est-à-dire l'amoindrissement de leur volume; on distingue l'atrophie simple des dégénérescences : car la cellule simplement atrophiée, si son protoplasma occupe moins d'espace, s'il est même souvent chargé de granulations graisseuses ou pigmentaires accumulées autour du noyau, conserve cependant ses propriétés physiques, chimiques et biologiques reconnaissables, quoique affaiblies.

Les troubles, même passagers de la nutrition, tels que peut en engendrer l'état de fatigue, ou l'excitation électrique, peuvent se traduire objectivement par une diminution de volume du corps cellulaire et du noyau, par la disparition de la substance chromatique du protoplasma. (Ch.-Am. Pugnat, Ac. des sc., nov. 1897.)

La perversion de la vitalité des cellules se manifeste par une série de modifications régressives, d'altérations profondes du protoplasma qui sont comprises sous le nom de *dégénérescences* : tuméfaction, trouble ou dégénérescence granuleuse; nécrose de coagulation; dégénérescences fibrineuse, graisseuse, granulo-graisseuse, muqueuse, hyaline, colloïde (cireuse ou vitreuse). L'accord n'est pas unanime entre les histologistes au sujet de la description de ces divers processus. Leur aboutissant ultime est la *nécrobiose* ou mort de la cellule.

Les troubles généraux de la nutrition ont souvent pour effet de saturer les plasmas de matières chimiques, minérales ou organiques, venues du dehors ou fabriquées dans l'organisme, qui, par précipitation ou par infiltration, se déposent dans les tissus, tantôt dans le protoplasma des cellules, tantôt dans la substance intercellulaire. Les lésions de nutrition qui en résultent sont comprises sous la dénomination générale d'*infiltrations* ou *surcharges*. Elles diffèrent surtout des dégénérescences en ce qu'elles portent une atteinte moins profonde à la vitalité des cellules. Cependant les surcharges provoquent plus ou moins rapidement, suivant leur nature, des réactions vitales de la part des cellules, qui peuvent alors subir l'hypertrophie, l'atrophie ou la dégénérescence, enfin la nécrose.

[P. LE GENDRE.]

Les plus importantes des SURCHARGES MINÉRALES sont les infiltrations *calcaire* et *uratique*.

Les SUBSTANCES ORGANIQUES qui peuvent infiltrer les éléments cellulaires sont la plupart issues de la vie normale, mais produites en excès : tels sont les divers pigments de l'économie, d'origine sanguine, biliaire, cutanée, etc. (surcharges *pigmentaires*), la graisse (infiltration ou surcharge *graisseuse*), la matière glycogène (surcharge *glycogénique*). D'autres sont fabriquées par des processus pathologiques; telle l'infiltration *amyloïde*.

# CHAPITRE III

## THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE DES TROUBLES DE LA NUTRITION

Pour réaliser la thérapeutique des dispositions morbides qui, suivant qu'elles sont plus ou moins durables, méritent les noms de diathèses, d'aptitudes ou d'opportunités morbides, il faut se rappeler qu'elles sont toutes la conséquence d'un trouble plus ou moins durable de la nutrition, résultant de l'hérédité, de l'innéité, ou de tout ce qui peut influencer et dévier la nutrition : action nerveuse centrale et périphérique, ingesta, troubles des grands appareils.

C'est donc en supprimant ces diverses influences ou en les combattant que nous pourrons remettre en bonne voie la nutrition déviée.

Dans cette étude de thérapeutique générale, nous ne pouvons mieux faire que de nous inspirer des leçons que M. Bouchard a consacrées à la question des diathèses[1] et qui sont encore inédites.

### I

### DE LA DIÉTÉTIQUE

Aperçu historique. — Diététique appliquée à la thérapeutique des diathèses. — Régimes de régénération. — Cures de réduction et de reconstitution. — Diététique de la scrofule, de l'arthritisme.

La première arme dont nous puissions disposer dans la curation des dispositions morbides, c'est la **diététique** ou l'art d'organiser l'alimentation.

De très bonne heure, l'humanité a du apprendre par expérience que certains aliments valent mieux que d'autres, qu'il faut apporter de l'attention dans la quantité, la proportion, le mélange des aliments, les intervalles qui doivent séparer les repas et les interruptions que l'alimentation doit même subir à certains moments. La faim, l'appétit, l'instinct, la satiété, le dégoût ont eu une part dans l'acquisition de ces notions; l'expériences les a rectifiées et précisées,

[1] Cours de pathologie et de thérapeutique générales à la Faculté de Paris (1884, 1896, 1897).

en montrant que leur mise en pratique amenait la force et le bien-être, que leur oubli aboutissait à la faiblesse, à l'amaigrissement, à la maladie.

Les acquisitions de l'expérience ont été formulées en préceptes par les hygiénistes et les médecins, par les prêtres et les philosophes, qui ont été souvent les mêmes hommes dans les sociétés primitives.

Pour ne citer que les noms principaux qui jalonnent l'histoire de la médecine, nous voyons qu'en Grèce la diététique, qui était le secret des Asclépiades, fut ensuite enseignée dans les gymnases; Pythagore en fit la base d'une bonne ordonnance de la vie. Hippocrate formula des préceptes généraux et des indications particulières en tenant compte des habitudes des malades. Dans les maladies fébriles il ordonne la diète rigoureuse, sauf en cas de faiblesse excessive, des boissons assez abondantes, la *ptisane*, décoction d'orge qui peut être passée ou non passée suivant qu'on veut la faire moins ou plus nutritive, et qu'on sucre avec le miel. Il ne conseille pas le lait aux fébricitants, mais donne le vin comme médicament. Chrysippe (de Cnide) et Praxagore (de Cos) enseignent à se servir des cures de faim et de réduction. Érasistrate est partisan du jeûne pour toutes les maladies fébriles.

A Rome, Asclépiade de Pruse, importateur de la médecine grecque, enseigne que dans les maladies fébriles il ne faut pas d'aliments, pas de boissons dans les premiers jours, mais qu'ensuite on peut permettre une nourriture abondante au gré du malade; il encourage l'usage du vin. Celse comprend bien que la diététique est le fondement de l'art de guérir : *optimum remedium est cibus opportune datus*, écrit-il. Il est partisan, comme Hippocrate et comme Galien, de la diète rigoureuse dans les maladies fébriles, sauf faiblesse extrême. Arétée de Cappadoce faisait grand cas du lait.

Dans les périodes suivantes, peu de noms à citer : Oribase, Alexandre de Thralle, un charlatan du nom de Jacob qui vivait à Constantinople au v^e^ siècle et qui excellait à guérir les maladies chroniques par l'abstinence et de l'eau.

La médecine arabe règle soigneusement le régime, elle suit les préceptes d'Hippocrate et de Galien; elle recommande le lait dans la fièvre *ectique* (la phtisie).

L'école de Salerne reprend aux Arabes la diététique d'Hippocrate et de Galien et la réglemente avec une extrême minutie.

A la Renaissance, les chimistes et les iatro-mécaniciens semblent ne plus faire aucun cas de la diététique.

Mais, au xviii^e^ siècle, Sydenham revient aux idées hippocratiques. Boerhaave et Fr. Hoffmann, quoique systématiques, respectent la tradition. J. Brown conseille, dans les maladies que sa nomenclature dichotomique dénomme *sthéniques*, la diminution de la viande, des épices, des boissons spiritueuses.

Au début de notre siècle, Broussais fait de l'abstinence la base du traitement pour la gastro-entérite, qu'il suppose exister dans toutes les maladies. Bouillaud se montre plus rigoureux encore au point de vue de la diète dans les maladies fébriles inflammatoires. Mais une réaction s'opère. Chossat attire l'attention sur le danger de l'inanition. Graves démontre empiriquement qu on peut avec avantage nourrir les malades même pendant les fièvres.

De nos jours l'importance de la diététique est acceptée par tous les médecins et même par les malades, du moins théoriquement. Mais dans la pratique on en fait trop souvent bon marché, par ignorance des vrais principe qui doivent la régir ou par négligence.

[P. LE GENDRE.]

Nous voudrions montrer en quelques pages quels doivent être à notre époque les fondements scientifiques de la diététique et mettre en évidence les services considérables qu'elle peut rendre, pour prévenir les maladies en combattant les dispositions morbides, ou pour les aider à guérir quand elles sont réalisées.

Au point de vue de la *thérapeutique des diathèses*, nous pouvons nous proposer d'obtenir par la diététique plusieurs résultats : réparer la constitution chimique détériorée, provoquer une activité nutritive différente de celle qui est retardante, c'est-à-dire habituer la cellule à métamorphoser plus de matière en un temps donné et à la métamorphoser complètement.

Pour atteindre ce but, il faut créer dès l'enfance des habitudes alimentaires convenables, fixer la quantité des aliments, leur proportion, régler la fréquence des repas, le temps qui convient à chaque repas, et faire respecter le repos nécessaire pour l'accomplissement de la digestion. Il faut encore s'assurer la collaboration du système nerveux qui éveille l'appétit, qui rend la digestion plus parfaite, répartit la matière suivant les besoins, active l'apport de l'oxygène, et enfin stimule la nutrition cellulaire. La gaieté, la distraction pendant les repas, les condiments et la bonne préparation culinaire sont des adjuvants utiles à la digestion. Celle-ci s'accomplit mieux quand après le repas le travail cérébral est suspendu et remplacé par un exercice modéré. Certains dyspeptiques ont besoin pendant la première période de la digestion d'un complet repos, même physique, dans le décubitus.

Mais voyons quelles sont les règles qui doivent présider au choix des aliments, suivant le but qu'on veut atteindre.

L'idéal pour nourrir un individu, sain ou malade, serait de lui donner une quantité telle d'aliments, mélangés dans une proportion telle, qu'il y eût substitution exacte de matières nouvelles aux matières que la vie détruit. Mais chez le malade le plus souvent c'est impossible. L'absence d'appétit, l'insuffisance de la digestion, la diminution de l'absorption rompant l'équilibre entre l'apport et l'usure, la destruction est augmentée, et la *suralimentation* serait désirable. Or, la suralimentation est rendue impossible chez les fébricitants et dans les maladies où existe l'anorexie, par le dégoût; elle peut être, d'ailleurs, dangereuse, car il faut craindre l'indigestion, qui accable l'organisme par l'auto-intoxication et par la dépression nerveuse. Il faut donc restreindre l'alimentation, à moins de pouvoir se passer et de l'appétit et des sucs digestifs en nourrissant par la sonde œsophagienne et avec des aliments presque directement assimilables : peptone, albumose, glycose, glycérine, jaune d'œuf.

Si l'aliment n'est pas refusé et peut être digéré, on peut se proposer de modifier la constitution matérielle de l'économie, en lui rendant certaines substances à la suite d'une maladie qui l'en a privée. On peut encore se proposer de transformer une constitution qu'on juge être la cause d'une maladie. Souvent alors il y a plutôt indication de retrancher quelque chose, comme dans l'obésité.

Avant d'augmenter outre mesure la ration alimentaire, il faut se rappeler que l'activité digestive et l'activité cellulaire ne sont pas indéfinies, qu'à les dépasser on risque une mauvaise élaboration digestive et nutritive.

On a souvent pensé à augmenter non tous les aliments, mais un seul; de là les *cures de régénération* : par l'usage exclusif du lait, du petit-lait, du raisin, le régime arabique, les végétaux, les fruits, le régime carné. Ce sont là des vues qui ont séduit l'antiquité. Liebig a voulu les confirmer; il croyait que les aliments plastiques servent seulement à constituer les cellules, de sorte qu'il

devrait entrer plus ou moins de matière dans la cellule, suivant qu'on donne plus ou moins d'aliments plastiques. Mais Voit a montré que la plus grande partie des matières plastiques n'est pas vraiment plastique, qu'elle se détruit et prend part à l'acte respiratoire. La destruction de la matière protéique est proportionnelle à la quantité introduite. Mais l'albumine cellulaire se détruit aussi, ainsi que le prouve le dosage de l'azote éliminé pendant l'abstinence, en nous indiquant ce qu'il faut de protéine pour réparer les pertes. On a pensé que le surplus de cette quantité d'azote était une consommation de luxe, qui pourrait et devrait être remplacée par de la graisse et de l'amidon. C'est là une erreur; Voit a montré que la destruction de l'albumine n'est pas influencée par l'activité fonctionnelle. D'autre part, la ration azotée de réparation ne suffit pas pour entrenir la vie, même avec de la graisse et de l'amidon. Voit nous a fait voir que l'albumine fixe est détruite peu et lentement, tandis que l'albumine circulante se détruit beaucoup et vite.

On peut, en variant la quantité des ingesta, augmenter ou diminuer la destruction de l'albumine fixe, et par suite modifier la métamorphose nutritive. Dans la ration d'entretien, l'azote des excreta doit égaler l'azote des ingesta; alors le poids ne varie pas. Augmentez l'azote des ingesta, l'azote des excreta augmente, mais moins : donc l'assimilation augmente, le poids augmente, puis reste stationnaire, alors l'équilibre est rétabli entre les deux azotes. Diminuez l'azote des ingesta, l'azote des excreta diminue, mais moins : le poids diminue, puis reste stationnaire de nouveau. Ainsi les aliments azotés peuvent, suivant leur quantité, faire varier la masse de la substance vivante et l'activité avec laquelle se détruisent les cellules.

Rien ne remplace la viande; car elle est à la fois plastique et respiratoire; si la portion qui sert à la respiration est insuffisante, la destruction porte sur une portion de l'albumine fixe, même malgré l'usage de la graisse et de l'amidon. Mais, si la ration de viande normale est fixe comme ration de réparation, elle est variable comme ration fonctionnelle, et proportionnelle au travail nerveux. Augmenter la ration fonctionnelle, c'est accélérer la nutrition cellulaire; l'augmenter trop, c'est rendre la nutrition imparfaite, la ralentir faute d'oxygène pour suffire à une nutrition trop rapide. Diminuer la ration fonctionnelle, c'est ralentir la nutrition cellulaire; la diminuer trop, c'est accélérer la nutrition, livrer l'albumine fixe aux combustions fonctionnelles. En réglant l'abstinence, on peut donner à la longue aux cellules l'habitude de se détruire plus vite, et cette habitude persistera, même si on revient à la ration normale. En thérapeutique il faut compter plus sur la diète que sur la suralimentation, non pour reconstituer directement les cellules, mais pour activer la nutrition.

On peut donc faire varier sans inconvénients sérieux, et même avec avantage, la consommation fonctionnelle et nutritive de la viande. Mais l'élasticité de la nutrition en plus ou en moins a ses limites, qui varient suivant les individus, suivant l'âge et les circonstances physiologiques et pathologiques.

Ainsi, pendant la croissance, il faut se garder d'amoindrir l'apport alimentaire : il y a à considérer la croissance du corps en totalité, qui tient à la multiplication des éléments, et la croissance de chaque élément anatomique qui nécessite une incessante réparation.

Les choses se passent dans la croissance de l'individu comme dans la convalescence.

La croissance du corps se fait quand même, malgré l'abstinence, malgré la

maladie; mais tous les tissus n'y prennent pas une part égale. Les éléments musculaires et nerveux ne se multiplient pas; les éléments osseux se multiplient. Les os sont alors mal formés, les muscles et les nerfs sont déformés. A poids égal, avec la même quantité de nourriture, un enfant meurt, tandis qu'un adulte vit et fonctionne.

Les sels minéraux jouent un rôle actif dans la croissance, ils sont d'autant mieux assimilés qu'on les emprunte directement à la nature en utilisant les végétaux qui les contiennent plutôt que des composés chimiques artificiels. La croissance est encore favorisée par l'usage d'éléments phosphorés organiques, les lécithines; les expériences de Danilewski (de Kharkow) (*Soc. de biol.*, 15 mai 1897), en font foi. La lécithine figure dans le nombre des composants essentiels du nucléus ; à côté des nucléines, des nucléo-albumines on y trouve de la léeithalbumine.

Le convalescent vit avec une nourriture qui ferait maigrir l'homme sain; mais, quand arrive le retour à l'embonpoint, il faut une nourriture plus abondante. Au début de la eonvalescence, la désassimilation est intense, l'assimilation active; puis vient une seconde phase où la désassimilation est moindre, où l'assimilation revient à la normale. Aussi faut-il nourrir les enfants non seulement pendant la convalescence, mais pendant la maladie; on utilisera les décoctions de céréales (froment, riz, orge, avoine), comme Springer les préeonise, les sucs de fruits, le bouillon, le jaune d'œuf, le miel, la glycérine, les peptones. Les peptones sont indispensables pour compléter ce régime; car, malgré la graisse et l'amidon, le corps continue à perdre de l'azote comme dans l'abstinence. La gélatine ne remplace ni l'albumine ni la peptone. Rien ne remplace dans l'alimentation les matières azotées (viande, albumine, ou caséine), tandis que la viande peut remplacer, à la rigueur et passagèrement, la graisse, l'amidon, les acides végétaux, la gélatine. Mais ce remplacement ne vaudrait rien, s'il se prolongeait; l'homme adulte perd ehaque jour 250 grammes de carbone et 18 grammes d'azote; 500 grammes de viande suffisent pour réparer la perte d'azote; il faudrait 2000 grammes de viande pour couvrir la perte de carbone. Une partie de l'azote peut être réparée par la gélatine. En réalité il faut un régime mixte, végétal et animal.

Pendant une expérience de courte durée chez l'homme (von Noorden) les hydro-carbonés sont beaucoup mieux utilisés que les graisses pour empêcher la destruction de l'albumine.

L'expérience a démontré qu'il y avait avantage à multiplier les matières alimentaires; on doit faire entrer dans l'alimentation des matières protéiques végétales et animales, de l'albumine et des albuminates, de la gélatine, des graisses variées, végétales et animales, de l'amidon, des sucres divers, des acides végétaux, en observant toujours le rapport de 1 partie de substances quaternaires azotées pour 5 parties de matières hydro-carbonées.

Il serait désirable que les modifications imprimées aux échanges nutritifs par tous les aliments et condiments fussent mieux connues. De nombreux travaux devront être poursuivis dans ee sens et dans le genre de celui que Zirkouvenko et Tcherniawski ont publié sur l'influence du sucre de canne au point de vue de l'assimilation de l'azote, de la graisse et de l'échange des matières ehez l'homme sain. (*Vratch*, 17 nov. 1894.)

Quand on veut obtenir un ehangement de la nutrition, on diminue la ration alimentaire en instituant la *cure de réduction* ou alimentation restreinte, ce que

les anciens ont appelé *cura famis*; mais on ne la prescrira jamais absolue, elle sera mitigée. Seeland a démontré qu'on accroissait la nutrition chez les animaux en les faisant jeûner de temps en temps; leur appétit augmenté par l'abstinence compense rapidement et au delà l'insuffisance momentanée de l'alimentation par une ingestion plus considérable d'aliments, et, en outre, les réserves intracellulaires étant épuisées par la désassimilation qui s'est continuée alors que l'apport nutritif avait cessé, dès que l'alimentation est reprise, l'assimilation s'exécute avec une activité même supérieure à celle-ci qui existait avant le jeûne. On diminuera les substances protéiques, en laissant la graisse et le sucre, ce que réalise le *régime lacté*; ou bien en permettant le sucre et les acides végétaux, résultat obtenu avec la *cure de raisin*; ou bien en conservant le sucre, la graisse et les acides végétaux, comme dans le *régime arabique*. Puis, quand la nutrition aura été accélérée dans sa phase destructive, on reviendra à l'alimentation normale, et même on augmentera la protéine pour accroître la tendance à la plasticité. Mais on n'augmentera pas exclusivement la viande, car, pour obtenir une pénétration plus abondante des minéraux dans les cellules, il faut une alimentation mixte largement végétale. Après la *cura famis* mitigée, on reprend donc le régime mixte complet, en quantité d'abord faible, puis graduellement croissante avec prédominance de viande ou de plasmine, de jaune d'œuf ou de sels minéraux suivant les cas (¹).

Ce *régime de reconstitution* doit être porté à sa plus haute expression chez les enfants en croissance après une maladie : on leur donnera les œufs, surtout le jaune, le lait, le fromage, le pain, les haricots, les pois, les lentilles, les viandes, les poissons, les légumes verts, et les fruits.

Indépendamment des deux régimes modificateurs de la nutrition, le régime préparatoire de réduction et celui de reconstitution, il faut avoir soin de régler le *régime d'entretien définitif*; celui-ci devra être basé sur l'état habituel de la nutrition de chaque individu et les besoins spéciaux à son genre de vie, à sa profession. Ce régime normal devra encore varier suivant qu'on veut combattre telle ou telle maladie, telle diathèse.

Ainsi le régime doit tenir grand compte des besoins professionnels, si différents suivant qu'on s'adresse à des artisans ou à des penseurs. Aux premiers il faut surtout des aliments faisant de la force et de la chaleur, aux seconds ceux qui réparent les déchets de la cellule nerveuse. Il faut, d'une manière générale, assez de viande, mais pas trop. La viande est nécessaire au penseur, mais, s'il en use avec excès, il se donne la goutte.

Jadis on consommait trop peu de viande; de notre temps, on en consomme trop. On en fait manger trop tôt aux enfants, surtout aux enfants de souche arthritique; il suffit pendant plusieurs années qu'ils en mangent une fois par jour. Chez l'adulte on peut remplacer en partie la viande par le poisson, les œufs, la légumine. Il faut donner largement les alcalins, la potasse qui se trouve dans les légumes verts et les fruits.

M. Bouchard a insisté déjà dans ses premières publications sur l'abus des viandes dans nos habitudes contemporaines, abus par suite duquel les maladies des riches sont devenues les maladies des pauvres, puisque nous voyons apparaître dans les hôpitaux la goutte, jadis appelée *morbus dominorum*, et les autres maladies arthritiques.

(¹) ZUNTZ, Des moyens d'améliorer la nutrition. *Soc. de méd. int. de Berlin*, 27 février 1893.

La proportion d'eau à faire entrer dans le régime est aussi à considérer : Genth a dit qu'elle diminuait l'acide urique, Mosler pense que 1500 grammes d'eau augmentent d'un cinquième la quantité d'urée; Beneke estime qu'on peut compter 1 gramme d'urée excrétée pour 500 grammes d'eau ingérée. MM. Debove et A. Robin ont aussi étudié l'influence de l'eau sur la nutrition. Le premier pense qu'elle n'a aucune influence et qu'il est inutile de la restreindre chez les obèses, manière de voir que nous ne saurions partager. D'autres observateurs ont nié l'influence de l'eau sur la nutrition, du moins sur l'activité des combustions. J. Mayer [1] constata une augmentation passagère de l'excrétion d'urée après l'ingestion d'une grande quantité d'eau, mais il n'y voit que le résultat d'une sorte de lavage de l'économie, sans accélération de la combustion des albuminoïdes.

Nous avons dit qu'on pouvait modifier les états diathésiques par la diététique. La scrofule est une diathèse où existe un ralentissement de la nutrition, mais où la constitution est également viciée parce qu'il y a trop d'eau et de graisse, trop peu de sels et d'albumine. Le plus souvent l'alimentation vicieuse a contribué à créer la scrofule, parce qu'on a donné trop d'aliments ternaires et trop peu d'azotés. De plus le tube digestif chez les scrofuleux est souvent malade, soit par mauvaise alimentation, soit par toute autre cause. La diététique doit, suivant le cas, faciliter d'abord la guérison de l'estomac, de l'intestin, des glandes mésentériques, puis réparer l'insuffisance de l'alimentation antérieure et restituer les matériaux manquants. Il faut donc adapter les aliments à la puissance digestive des organes. Suivant l'âge, on donnera le lait, les œufs, la viande, et, tout en maintenant la prédominance des substances protéiques, on n'oubliera pas plus que dans le régime du rachitisme et de la croissance les aliments nécessaires pour la réparation minérale. Dans la scrofule il n'y a pas seulement à rendre les éléments minéraux au squelette, c'est la charpente minérale de toutes les cellules qu'il faut reconstituer. On fera donc un usage libéral des fruits, des raisins, du lait, des fromages, des œufs, des viandes, des poissons, des céréales, des légumineuses; la part des graisses ne semble pas devoir être si large qu'on la fait souvent, malgré les succès attribués à l'huile de foie de morue.

La diathèse arthritique, qui résulte essentiellement du ralentissement de la nutrition, sera combattue avantageusement d'abord par une cure de faim, puis par une cure de réparation. On devra se proposer d'exercer souvent l'élasticité de la nutrition, pour l'accélérer ensuite, de veiller sur le tube digestif, en prévenant la dilatation de l'estomac et la congestion du foie. Le régime d'entretien pour l'arthritique, c'est le régime normal avec une diminution légère de la matière azotée et en augmentant sensiblement les alcalis par le moyen des légumes verts et des fruits. On supprimera les condiments, épices, truffes, les substances qui ralentissent les échanges nutritifs, comme l'alcool (eau-de-vie, vin), le café, le thé, le tabac. On augmentera la proportion d'eau, non pas en même temps que les repas de peur d'affaiblir la puissance du suc gastrique et de dilater l'estomac, mais en donnant le soir une infusion chaude aromatisée.

Il y a lieu d'ailleurs d'introduire des variantes à ce régime, suivant la nature des diverses maladies arthritiques. Le ralentissement de la nutrition peut porter chez l'arthritique soit sur la totalité des principes immédiats circulants

[1] *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1888.

ou constituants, soit sur ces divers principes isolément. Ainsi l'arrêt dans les oxydations des acides organiques prépare la lithiase biliaire; s'il porte sur les graisses, il mène à l'obésité; l'insuffisante combustion du sucre cause le diabète; celle de la matière protéique cause la gravelle urique; si la protéine et les acides sont à la fois en quantité surabondante dans l'économie, la goutte en résulte.

Nous savons que ces maladies peuvent apparaître isolément, successivement ou simultanément chez un arthritique. De là diverses indications diététiques, qui seront examinées dans la deuxième partie de ce travail à propos de chacune de ces maladies [1].

## II

## MODIFICATEURS HYGIÉNIQUES

Modificateurs de la nutrition par l'intermédiaire du système nerveux. — Incitations nerveuses centrales, médicamenteuses et psychiques. — Incitations périphériques (révulsion). — Balnéothérapie. — Hydrothérapie. — Climatothérapie.

Il ne suffit pas qu'on ait organisé un régime alimentaire convenable par le choix, la quantité, la proportion des aliments. Il faut que ceux-ci soient acceptés. Or, nous sommes tributaires du système nerveux au point de vue de l'appétit, de la digestion, de l'absorption, de la distribution des aliments.

Au premier rang des moyens physiques dont nous disposons pour modifier la nutrition, il faut placer l'*exercice musculaire* soit libre (jeux, marche, course), soit méthodiquement réglé (*gymnastique*, ou, comme on dit aujourd'hui, *kinésithérapie*). L'exercice musculaire agit puissamment sur la vie intime des cellules; il suffit pour s'en convaincre de doser l'azote excrété. Un exercice excessif, déréglé, aboutissant à la courbature, a pour conséquence une diminution dans l'excrétion de l'urée et des décharges d'acide urique et d'urates; le travail musculaire mal réglé, sans entraînement préalable, s'effectue avec gaspillage de la matière azotée (Chibret, *Ac. des sciences*, 29 juin 1891). Chez un sujet entraîné l'exercice musculaire augmente au contraire l'excrétion de l'urée parce qu'il réalise les conditions d'une oxydation plus complète de la matière azotée et, par suite, d'une utilisation économique de cette matière [2].

Les recherches expérimentales de F. Hirschfeld (*Arch. f. path. An. u. Phys.*, Bd. CXXI, Heft 5), relatives à l'influence que l'activité musculaire exerce sur la désassimilation des albuminoïdes, montrent que cette question est complexe : qu'on ingère peu ou beaucoup de substances albuminoïdes, les produits azotés de l'urine ne subissent pas d'augmentation sous l'influence de l'activité musculaire, à la condition que la quantité totale des aliments suffise à l'organisme. Mais, quand l'alimentation est insuffisante, le travail musculaire très actif amène une augmentation dans l'excrétion des produits azotés de l'urine, par suite de la désassimilation plus forte des substances albuminoïdes de l'organisme. D'où

(1) Consulter aussi sur ces questions Dujardin-Beaumetz, *l'Hygiène alimentaire*, 1887. — G. Sée, *Du régime alimentaire*, 1887. — *Traité de diététique* par Munk et Ewald (trad. française par Heymans et Masoin, 1897).

(2) Cf. de Lalaubie, De la fatigue dans les maladies de la nutrition. *Revue des mal. de la nutrition*, 15 juillet 1893.

la nécessité de prescrire l'exercice à jeun aux individus chez lesquels on veut provoquer cette désassimilation (cure de réduction des arthritiques obèses).

En outre, il faut que l'organisme ait à sa disposition l'oxygène, dont il doit consommer 720 grammes par jour. L'oxygène se trouve partout en quantité plus ou moins grande et, pourvu que le sang soit normal, que les voies respiratoires, le système nerveux et le système circulatoire soient normaux, l'oxygène arrivera en quantité suffisante aux tissus. Toutefois la quantité d'oxygène qui est à la portée de l'homme varie suivant l'altitude; l'homme peut vivre dans des régions où la pression atmosphérique est considérablement diminuée; seulement son système nerveux l'oblige, sans qu'il en ait conscience, à faire alors des inspirations plus fréquentes et plus profondes. Une circonstance favorable est que l'oxygène entre dans les globules en combinaison, peu stable, il est vrai, avec l'hémoglobine, tandis que l'acide carbonique est seulement dissous dans le sérum et par conséquent soumis complètement aux lois de la diffusion des gaz. Grâce à ces conditions, l'organisme se dépouille plus rapidement d'acide carbonique par suite de la ventilation plus active à laquelle le système nerveux oblige le poumon dans les altitudes.

Le système nerveux modère la consommation de l'oxygène par les tissus. Brown-Sequard a montré, je l'ai dit, que la suppression de l'activité nerveuse par suite de la section des nerfs d'un membre fait que le sang passe rutilant dans les veines; M. Bouchard a démontré que le sucre est détruit en moindre quantité dans les régions énervées. Ce sont des phénomènes d'inhibition bien propres à mettre en évidence l'influence du système nerveux sur l'activité des échanges. Le médecin ne peut faire acte de thérapeute sans chercher à s'assurer la connivence du système nerveux; il doit le solliciter, pour que celui-ci réponde par des réactions sur les appareils et les cellules. On ne fait pas de médecine sans provoquer des réactions nerveuses; tous les médecins obéissent à cette loi, « souvent comme M. Jourdain faisait de la prose », dit M. Bouchard; le vésicatoire, la digitale, l'hydrothérapie, la pilule de mie de pain, sont autant d'agents thérapeutiques qui se servent de la médiation du système nerveux.

Cela ne veut pas dire que tous les agents de la matière médicale agissent par réaction nerveuse. Il y en a qui, comme tant de poisons, agissent directement sur la nutrition des éléments : les alcalis, l'iode, l'arsenic. Il y en a qui agissent sur les agents infectieux. Il y en a qui modèrent les réactions nerveuses sans en provoquer, comme le bromure de potassium. Il y en a qui modifient indirectement la nutrition en produisant des réactions nerveuses et particulièrement des stimulations cutanées.

Les agents thérapeutiques qui empruntent le procédé de la réaction nerveuse provoquent soit une incitation centrale, soit une stimulation périphérique ou centripète.

Les incitations CENTRALES sont :

1° *Médicamenteuses* (la strychnine, la quinine, l'ergot, l'émétine, la pilocarpine, la digitale, la saignée), le patient étant debout, procédé thérapeutique en honneur jadis, et qui avait pour conséquence la syncope;

2° *Psychiques* (le contentement, le calme, la quiétude).

Le malade, transporté de son grabat dans un lit blanc, l'étudiant malade dont la mère arrive, sont améliorés, sinon guéris; la joie guérit, et aussi une

grossesse, un mariage, s'ils sont désirés. La confiance que le médecin doit inspirer, et qu'il peut inspirer sans avoir besoin de prestance ni de prestige, les encouragements qu'il prodigue au malade en lui donnant l'espoir ou la certitude de guérir, les attouchements sacrés ou profanes, les pèlerinages et les pilules de mie de pain ou de bleu de méthylène, les distractions, les voyages, les jouissances artistiques, rien de tout cela n'est à dédaigner en thérapeutique.

Les incitations PÉRIPHÉRIQUES s'adressent même à des surfaces de sensibilité obtuse : certains purgatifs agissent par voie réflexe; la fumée du papier nitré, du datura calme l'asthme, la lumière peut provoquer l'accès asthmatique. Certaines couleurs influencent la nutrition; ainsi font certaines odeurs; les saveurs amères excitent l'appétit.

La révulsion sous toutes ses formes modifie la nutrition en stimulant l'activité des échanges; l'oxygène est consommé en plus grande quantité, l'acide carbonique excrété en plus forte proportion (Paalzow et Pflüger); l'excrétion d'azote augmente (Beneke, Röhrig, Zuntz, *in* Manquat, *Traité de thérapeutique*, 1892).

Les *stimulations cutanées* sont multiples, depuis l'air froid qui provoque le premier vagissement du nouveau-né, les flagellations, les frictions, la chaleur, la faradisation, le sinapisme, le vésicatoire, la teinture d'iode, le coton iodé, le moxa, les pointes de feu, le marteau de Mayor, le cataplasme, le collodion, l'électricité statique, l'aérothérapie (vent et lumière), l'hydrothérapie locale (compresse, bain local, douche locale), ou générale (affusion, immersion, drap mouillé, douche en pluie, en colonne produisant l'aspersion et la percussion); après la sudation et l'emploi de l'eau chaude, la réaction spontanée ou provoquée par l'application brusque et très courte du froid sont autant d'incitations périphériques, dont on peut tirer presque à volonté des effets dépressifs et sédatifs, ou toniques et stimulants.

Il y a une théorie qui ne voit dans tous ces moyens qu'un déplacement de la masse de sang, une mise en jeu de l'élasticité vasculaire. Tout se réduirait à de l'hydrodynamique. En réalité, l'hydrothérapie et les autres incitations périphériques calment, modèrent ou augmentent l'activité nerveuse et produisent par contre-coup des modifications de l'activité nutritive : sous leur influence l'exhalation de l'acide carbonique augmente, ainsi que l'excrétion de l'urée et de l'acide urique; le poids diminue. Aussi ces moyens thérapeutiques ont-ils une utilité incontestable dans le traitement des diathèses héréditaires et acquises; ils peuvent changer la vitalité chez l'individu et dans sa descendance.

La **balnéothérapie** est un agent du même ordre. On dit que les bains font fonctionner la peau; mais leur action est bien plus complexe. Ainsi le bain chaud augmente l'exhalation d'acide carbonique et l'excrétion d'urée, il diminue l'excrétion d'acide urique, il calme ou excite suivant sa durée et sa température.

Pour expliquer l'action des bains minéraux, le public et quelques médecins encore croient à l'absorption du principe minéral par la peau; c'est une erreur. Quand la peau présente des excoriations, le principe minéral peut à la rigueur être absorbé en petite quantité; s'il y a des lésions cutanées, elles peuvent être modifiées par action topique. On peut encore accepter que certains principes volatilisables puissent être absorbés en partie par la muqueuse des voies aériennes. Mais ce qui est plus habituel, c'est que les bains minéraux exercent, suivant leur composition, une action de contact sur les nerfs cutanés, action

qui se répercute sur les centres nerveux et va modifier, par voie réflexe, les échanges interstitiels. Les bains sulfureux sont toniques et excitants : ils augmentent l'urée et l'acide urique; les bains salés augmentent l'urée et diminuent l'acide urique ou ne l'élèvent que très faiblement; ils activent en somme les échanges azotés et accroissent l'oxydation des produits de désassimilation des albuminoïdes [1].

L'influence des excitations nerveuses cutanées sur la nutrition est digne du plus haut intérêt. Envisageons d'abord les variations de la température, l'addition ou la soustraction du calorique, le chaud et le froid.

La question est complexe. Non seulement il y a échauffement ou refroidissement des nerfs, ce qui provoque un réflexe sur les vaisseaux cutanés, mais il y a échauffement ou refroidissement du corps par conductibilité; sans doute, l'eau froide refroidit, l'eau chaude réchauffe, mais le froid appliqué à la périphérie augmente d'abord la température centrale, pour l'abaisser ensuite; la réaction (Aubert) correspond à un refroidissement secondaire. L'air chaud sec n'échauffe pas; mais, s'il est humide, il échauffe, comme cela arrive dans les climats tropicaux (coup de chaleur). L'eau chaude échauffe plus par la dilatation vasculaire qu'elle provoque que par conductibilité.

Si le froid passager contracte les vaisseaux, le froid prolongé les paralyse, mais il n'y a pas augmentation de la circulation pour cela, c'est une stase capillaire.

En tout cas, en hydrothérapie et en thermothérapie l'élévation et l'abaissement de la température centrale est un élément accessoire. Ce qui est important, dans ces procédés thérapeutiques, c'est le changement de la nutrition qu'ils provoquent.

M. Schutzenberger a fait des recherches d'où il résulte que l'eau saturée d'oxygène et dans laquelle se trouve de la levure perd peu d'oxygène de 0° jusqu'à 9°, puis la perd de plus en plus vite de 9° à 33°; ensuite la perte ne se fait que lentement de 33° à 50°, et même diminue de 50° à 60° où elle est nulle.

M. Regnard a vu que 1 kilogramme de sang, qui est saturé par 204$^{cc}$ d'oxygène, perd en 1 heure 33$^{cc}$ d'oxygène à 0°; 8$^{cc}$ à 20°; 24$^{cc}$ à 30°; 48$^{cc}$ à 40°; 40$^{cc}$ à 50°; 0$^{cc}$ à 65°.

M. Regnard a encore constaté que 1 kilogramme de muscle perd en 1 heure à 0°, 12$^{cc}$; à 10°, 40$^{cc}$; à 25°, 129$^{cc}$; à 30°, 204$^{cc}$; à 35°, 294$^{cc}$; à 44°, 156$^{cc}$ d'oxygène.

Un cobaye immobile, dont la température rectale est successivement élevée de 26° à 42°, absorbe l'oxygène et exhale l'acide carbonique, par heure et par kilogramme de son poids, dans les proportions suivantes :

| | | | Rapports. |
|---|---|---|---|
| à 26° | absorbe | 415$^{cc}$ d'O | $\frac{CO^2}{O} > 1$ |
| | exhale | 497$^{cc}$ de $CO^2$ | |
| à 33° | absorbe | 734$^{cc}$ d'O | $\frac{CO^2}{O} > 1$ |
| | exhale | 1414$^{cc}$ de $CO^2$ | |
| à 37°,4 | absorbe | 2414$^{cc}$ d'O | $\frac{CO^2}{O} < 1 = 0{,}9$ |
| | exhale | 2280$^{cc}$ de $CO^2$ | |
| à 38° | absorbe | 3105$^{cc}$ d'O | $\frac{CO^2}{O} < 1 = 0{,}8$ |
| | exhale | 2565$^{cc}$ de $CO^2$ | |
| à 42° | absorbe | 5687$^{cc}$ d'O | $\frac{CO^2}{O} < 1 = 0{,}36$ |
| | exhale | 2100$^{cc}$ de $CO^2$ | |

[1] A. Robin, Effets de la médication chlorurée sodique sur la nutrition. *Académie de médecine*, 19 mai 1891.

Ainsi les combustions augmentent par l'augmentation de la température, mais au delà d'une certaine température la combustion du carbone diminue. C'est quand le carbone est épargné que la graisse augmente.

En outre, l'élévation de la température active la ventilation; au lieu de 600 litres d'air par heure, les poumons peuvent en absorber 1500. C'est donc la nutrition que la température modifie. Le froid augmente l'urée, l'acide carbonique, l'acide urique. Le chaud augmente l'urée et l'acide carbonique, mais diminue l'acide urique.

En résumé, les variations de la température centrale, qu'elles soient directes ou indirectes, influencent la nutrition. L'augmentation de la chaleur l'active, sa diminution la ralentit.

Mais, à côté de ces variations de la température centrale, il y a dans l'application du chaud et du froid une action sur la nutrition qui résulte de l'impression nerveuse périphérique. Les deux actions se combinent souvent, s'accumulent ou se neutralisent.

L'emploi de la frigothérapie dans le ralentissement de la nutrition, que devaient suggérer les curieuses expériences de R. Pictet, a été étudié par Cordes (*Acad. de Méd.*, 26 octobre 1897).

C'est l'action nerveuse qui, avec le froid, active la nutrition. Mais pour cela il faut que le système nerveux réagisse. Chez l'homme sain, le bain froid refroidit peu, mais il augmente l'urée, l'acide carbonique et l'acide urique [1]. C'est en suractivant les oxydations et en produisant le spasme vasculaire cutané qu'il empêche le refroidissement central. Chez le fébricitant affaibli, le bain froid refroidit et, comme conséquence, l'urée et l'acide carbonique diminuent. Donc, chez un homme débile, pour activer la nutrition il faut appliquer le froid pendant très peu de temps, de façon à obtenir seulement l'action nerveuse.

Chez le fébricitant on ne doit pas activer la combustion; il est donc inutile de provoquer une secousse nerveuse par le froid; il faut refroidir seulement. Or, dans le bain froid tel que l'employait Récamier, tel que l'emploie Brand, on provoque la secousse nerveuse, tandis qu'on obtient le seul résultat vraiment utile, c'est-à-dire l'abaissement de la température, sans secousse nerveuse, avec le *bain tiède qu'on refroidit progressivement*, comme dans les méthodes de Ziemssen et de M. Bouchard.

Les *bains très chauds* (de 41 à 46 degrés d'une durée d'un quart d'heure à deux heures) qui sont employés fréquemment par les populations japonaises (Baelz) ont provoqué l'excrétion exagérée d'azote urinaire dans les expériences de R. Topp (*Thérap. Monatshr.*, 1894). Le simple relâchement des vaisseaux consécutif au bain tiède est remplacé dans le bain très chaud par une véritable paralysie. Après des fatigues musculaires, ils procurent (à la condition qu'on ait fait une aspersion préalable de la tête avec l'eau chaude pour éviter la congestion encéphalique) une sensation de délassement résultant de l'oxydation presque immédiate de produits de combustion incomplète accumulés dans les muscles épuisés. L'indication thérapeutique des bains hyperthermaux est la nécessité de produire une suractivité générale des échanges, ou une action dérivative ou sudorifique (bronchites capillaires, pneumonies lobulaires, rhumatisme, néphrites, dysménorrhée); ils sont contre-indiqués par l'athéromasie, l'affaiblissement cardiaque, la sténocardie.

[1] FRÉDÉRICQ, Sur la régulation de la température chez les animaux à sang chaud. *Archives belges de biologie*, 1887. — QUINQUAUD, *Journal d'anatomie et de physiologie*, 1887.

Le bain chaud augmente l'urée et l'acide carbonique, il diminue l'acide urique. Mais secondairement on peut faire intervenir le refroidissement qui ralentit ou entrave la combustion; ainsi agit l'affusion froide après le bain chaud, comme dans la *douche écossaise.*

On peut agir exclusivement sur le système nerveux par l'application incessamment alternante du chaud et du froid (*douche jumelle*); dans ce procédé on répartit d'une manière égale le chaud et le froid; mais, en multipliant les secousses nerveuses, on stimule et on accélère la nutrition. Dans la nutrition ralentie, dans l'arthritisme et la scrofule, on peut employer le bain chaud suivi de la douche froide, le bain froid, la douche froide, la douche écossaise, la douche jumelle. Mais dans la goutte et la gravelle on s'abstiendra du bain froid.

On peut ajouter à l'action de la température sur le système nerveux la *minéralisation* par le soufre, le sel, le carbonate de soude, l'acide carbonique. Le soufre augmente l'excrétion de l'acide urique et le sel la diminue.

Dans la *douche*, la stimulation nerveuse ne résulte pas uniquement de la température, il faut tenir compte aussi des effets mécaniques produits par la percussion et le massage, de l'élévation de la pression intra-vasculaire qui varie avec la durée, la force, la température de la douche [1].

On peut obtenir cette action mécanique par l'air, la *douche d'air* qui peut être assez énergique pour déprimer les téguments de plusieurs centimètres, même à la pression modérée de deux atmosphères. On voit, sous le coup des jets d'air successifs, des excavations passagères se produire comme des vagues de chair, il en résulte un déplacement de la matière profonde.

A un moindre degré le vent, le *vent de mer*, l'*air vif des montagnes*, agissent aussi d'une façon mécanique, sans préjudice de leurs autres qualités, les *émanations salines* de l'un et la *radiation lumineuse* de l'autre.

La faveur accordée depuis longtemps aux procédés empiriques de l'**hydrothérapie** est justifiée et expliquée par l'observation clinique et l'expérimentation physiologique de l'époque contemporaine, qui nous ont appris par quel mode d'action le chaud, le froid et l'eau diversement combinés peuvent influencer la nutrition.

Comme nous l'avons fait pour la diététique, quelques mots d'historique sur la question de l'hydrothérapie ne seront pas hors de place. Dans l'antiquité le grand remède était l'eau; car la maladie, c'est l'impureté; l'eau est purifiante, surtout la mer.

θάλασσα κλύζει πάντα τῶν ἀνθρώπων κακά.

Dans les Védas on trouve des préceptes relatifs aux bains. Le Gange est le fleuve sacré. Les Perses, les Chaldéens plaçaient les temples près des étangs. Les Égyptiens rendaient un culte au Nil. En Grèce, Hercule, dieu de la force, était le protecteur des Thermes. En Macédoine, les bains chauds étaient interdits, comme débilitants; les bains froids ordonnés même aux accouchées.

Hippocrate parle des bains et des arrosages chauds et froids; il conseille le froid intus et extra dans la fièvre.

A Rome, Asclépiades de Pruse a introduit l'usage de l'eau froide. Avant lui les Thermes chauds étaient seuls en faveur. Antonius Musa sauva l'empereur

[1] HEGGLIN. *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1894.

Auguste par les bains. Cælius Aurelianus réglementa l'hydrothérapie. Mais, en somme, pas un progrès n'avait été fait depuis Hippocrate.

Les Arabes ont employé l'hydrothérapie (Rhazès, Avicenne, Maemonide). Mais en Occident on a eu pendant tout le moyen âge la frayeur de l'eau. L'Église remplace le bain du baptême par l'ondoiement. Seule l'école de Salerne maintient l'utilité de l'eau froide. Les croisades remettent les bains en honneur, mais les bains chauds.

Au xv^e siècle, l'eau froide reprend du crédit. Savonarole, le grand-père du fougueux moine, conseille le bain froid pour les débiles. Ambroise Paré voit un charlatan employer l'eau froide avec un mélange de momeries où la croix jouait un rôle. « Mais ce n'est pas la croix qui guérit, dit-il, c'est l'eau froide. »

Aux xvii^e et xviii^e siècles, l'hydrothérapie gagne du terrain. Mercurialis fait de l'hydrothérapie. Hermann de Heyden l'utilise pour la cure des maladies chroniques. Floyer (1697) attribue le rachitisme à la suppression du bain du baptême. Boerhaave est favorable à l'emploi de l'eau froide, comme Hoffman, van Swieten. Siegmund et Gottfried Hahn jettent en Allemagne les bases de l'hydrothérapie méthodique; l'Anglais Wright, contre la fièvre de l'Inde, se sert de l'hydrothérapie. Currie (1797) est aussi un des précurseurs de l'hydrothérapie moderne, en même temps qu'il crée la thermométrie clinique.

Le grand rénovateur, ce fut Priessnitz, le paysan silésien qui, de 1800 à 1852, pratiquait à Græfenberg.

Scoutetten expose ce qui se fait en Allemagne.

Lubanski, Gillebert-Dhercourt, Macario, Beni-Barde appliquent en France les procédés allemands.

Fleury donne le systématisation scientifique. Pour l'hydrothérapie ordinaire, l'action extérieure de l'eau froide découle, pensait Fleury, de la réfrigération et de l'excitation nerveuse. Ainsi le premier effet serait applicable aux maladies aiguës fébriles; le second, aux maladies chroniques. Ce n'est pas ainsi que l'expliquait Fleury, mais ce qu'il faisait, c'est ce qu'avait deviné Priessnitz. Actuellement pour les maladies pyrétiques on cherche surtout la réfrigération, et on s'efforce d'éviter la secousse nerveuse; pour les maladies chroniques on provoque exclusivement la secousse nerveuse; on la varie et on la multiplie. De Wunderlich à Winternitz, ce sont les travaux allemands surtout qui nous ont appris le mode d'action de l'hydrothérapie. Nous savons aujourd'hui qu'elle n'agit ni par la sudation, ni par la réaction cutanée, mais en modifiant la nutrition par l'intermédiaire du système nerveux.

La **climatothérapie** permet aussi d'influencer considérablement la nutrition. Les facteurs de l'action du climat sont complexes.

En premier lieu il y a *l'air*.

Sa composition chimique varie peu. Il y a toujours 21 pour 100 d'oxygène à 4/10 000 près. Mais l'acide carbonique peut varier : en général, il y en a 5/10 000; cela peut varier de 4 à 8 à l'air libre, mais dans les théâtres on en trouve 58/10 000. Il y en a autant sur les hautes montagnes que dans les plaines (6 à 11/10 000 sur le mont Blanc); mais, quand la pression barométrique est très diminuée, l'acide carbonique s'échappe facilement du sang. Schönlein a fait connaître l'importance de l'ozone, cet oxygène allotropique, où la molécule contient plusieurs atomes condensés; l'air en contient 1/700 000. Il est isolé ou

uni à l'antozone ($H^2O^2$); tous deux se formeraient ensemble : l'ozone positif, l'antozone négatif. L'ozone, plus puissamment oxydant et plus désinfectant que l'oxygène, manque dans les lieux putrides, augmente par la lumière intense, par les orages.

Le sel marin existe partout dans l'atmosphère, mais surtout en mer et près des côtes. La composition marine de l'air proprement dite, c'est-à-dire la saturation, cesse à 50 mètres d'altitude, et à 500 mètres de distance de la mer. La *zone maritime* est donc peu étendue et, quand on veut en obtenir l'influence, il faut que les malades soient tout près de la plage; les enfants scrofuleux doivent recevoir directement les émanations marines, l'embrun, la poussière d'eau salée et l'ozone dégagé par le clapotage de la vague sur les rochers.

La *chaleur* vient du soleil; la latitude est donc l'élément principal; cependant dans toute latitude l'*orientation*, la *configuration du sol*, la proximité de réservoirs de chaleur comme la mer, le *rayonnement* qui dépend de la pureté de l'air et de l'absence de nuages, sont des conditions qui modifient beaucoup la température sous toute latitude.

Les *rayons chimiques* à rapide vibration ont une influence certaine sur la nutrition : ce sont eux qui déterminent chez les végétaux la dissociation de l'acide carbonique, la fixation du carbone et la mise en liberté de l'oxygène, mais ils exercent sur l'homme une action tellement irritante qu'elle serait insupportable à sa peau et à sa rétine sans les propriétés fluorescentes de son épithélium et de son cristallin. Malgré cela, au printemps, la peau qui n'est pas encore habituée aux rayons chimiques, est exposée à l'érythème solaire. La radiation chimique s'exerce surtout dans les climats où le ciel est pur, au bord de la mer, sur les hauts plateaux.

La *lumière* exerce une action sur la nutrition parce qu'elle détermine des sensations agréables qui sont presque indispensables à certains hommes. Elle agit un peu sur les hommes comme sur les plantes; les végétaux n'ont pas de chlorophylle dans les lieux obscurs, les bactéries seules viennent en abondance dans l'ombre. Les enfants élevés sur les côtes maritimes, sur les montagnes, à la libre radiation solaire, sont pris de nostalgie dans les villes, et leur état maladif augmente les jours où l'atmosphère devient plus obscure. Dans les villes, certains domestiques qui passent la plus grande partie de leur vie dans des sous-sols, sont soumis à des états dépressifs et cachectiques, dont sont exempts les domestiques habitant dans les combles.

Les *saisons* font varier la chaleur, la radiation chimique et la lumière par la différence de hauteur du soleil.

L'*altitude* est un élément important du climat. Nous savons qu'elle favorise la soustraction de l'acide carbonique au sang, que sur les montagnes la radiation est plus intense, l'ozone augmenté; l'appétit s'accroît. Au-dessus de 1500 mètres le pouls et la respiration s'accélèrent assez pour qu'il faille interdire ces altitudes aux cardiaques. L'augmentation des globules rouges constitue un des effets les plus certains du séjour dans les altitudes (P. Bert, A. Müntz, Viault, Egger, P. Regnard, etc.). M. Hénocque a constaté que même à l'altitude de 285 mètres, sur la tour Eiffel, il y a augmentation de l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine, qui, en cas de séjour relativement peu prolongé (deux heures), persiste et continue après la descente [1].

[1] *Arch. de phys. normale et pathologique*, 1890

L'*humidité* est à prendre en considération : on appelle humidité relative le rapport de la tension de la vapeur d'eau dans un air avec la tension qu'aurait dans cet air la vapeur d'eau qui le saturerait. En considérant une échelle de 0 à 100 depuis l'air absolument dépouillé de vapeur d'eau jusqu'à l'air saturé de vapeur d'eau, on appelle très sec un air qui contient au-dessous de 55 pour 100 de vapeur d'eau; moyennement sec, de 55 à 75 pour 100; moyennement humide, de 75 à 90 pour 100; très humide, de 91 à 100 pour 100. La tension de la vapeur d'eau est plus forte aux tropiques, sur les côtes que dans les pays du centre. Les variations de l'humidité agissent énergiquement sur le système nerveux et sur la nutrition.

Il faut aussi tenir compte des *vents* (froids ou brûlants), mistral ou sirocco, de l'*électricité*, qui est négative sur terre et positive dans l'air, qui est nulle par la pluie, plus considérable en hiver, moindre en été, bien qu'il y ait plus d'orages en été. Le système nerveux est grandement influencé par l'état électrique de l'air, mais jusqu'ici on n'a pas encore su tirer grand parti de l'électricité au point de vue de la nutrition. Pourtant l'électricité statique paraît modifier favorablement certains accidents hystériques, en diminuant l'excitation des malades, et les courants induits de haute fréquence, tels que d'Arsonval les préconise, ont produit des effets utiles dans plusieurs maladies de la nutrition (d'Arsonval et Charrin).

La *conformation du sol*, plaine ou montagne, hauts plateaux secs, froids, rayonnants, est un facteur du climat, et aussi la *végétation*. Dans le bois il fait plus chaud la nuit, plus frais le jour; il y a moins de vent et plus d'humidité.

Les climats sont torrides, chauds, tempérés, froids et glaciaux. Les climats chauds, tempérés et froids sont seuls d'un usage thérapeutique.

Les documents nous manquent pour apprécier les modifications que le climat tropical peut imprimer aux échanges nutritifs. C. Eijkman (*Archiv. f. pathol. Anat. und Physiol.* CXXXI, 1, 1893) a constaté sur 6 Européens récemment arrivés aux Indes une excrétion quotidienne de 15 grammes d'azote par les urines, soit $0^{gr},266$ par kilogramme de leur poids. Sur 11 autres Européens, fixés depuis des années aux Indes, l'excrétion moyenne par les urines était 13 grammes d'azote, soit $0^{gr},193$ par kilogramme. Eijkmann, comparant ces chiffres, ne croit pas qu'il y ait réellement une diminution des produits azotés chez les individus acclimatés dans les régions tropicales, mais plutôt que les personnes récemment arrivées dans les climats torrides subissent une augmentation dans le dédoublement des substances albuminoïdes. — La perte des substances azotées par la peau est de 1 gramme à $1^{gr},5$ pendant le travail modéré et augmente légèrement en cas de forte sudation.

Il n'est pas indifférent d'habiter les îles, les côtes, les continents, les montagnes, les hauts plateaux : tout cela peut agir par une action nerveuse, être calmant jusqu'à l'accablement ou tonique jusqu'à l'excitation. Les voyages en mer, toniques l'été, sont déprimants l'hiver. Ce qui est tonique, c'est l'air salé, le vent, le rayonnement. Ce qui est déprimant, c'est l'humidité, la brume. Ces conditions fâcheuses se produisent au coucher du soleil quand l'air est refroidi brusquement et que la rosée se montre; pendant le reste de la nuit, la température est celle de la mer.

On peut tirer parti de climats différents suivant les saisons qui, d'ailleurs, ne produisent pas toujours les mêmes effets partout. L'hiver peut être tonique, s'il est froid et sec, ou déprimant, s'il est obscur et humide.

[P. LE GENDRE.]

L'hiver, quand on veut chercher la *stimulation*, on va sur les hauts plateaux de Davos, 1560 mètres, où, par suite de la raréfaction de l'air, l'acide carbonique est soustrait au sang; l'air est froid, 5° à l'ombre, mais sec; la radiation est intense, 41° à 56° au soleil. On a l'appétit, le sommeil, la force, on voit disparaître des fluxions comme les hémorrhoïdes. C'est un climat dur et dangereux, il faut de la résistance. Ailleurs (Saint-Moritz, Pontresina, Samaden), il n'y a rien de bon pour l'hiver. En Suisse, le sanatorium de Leysin, près Lausanne, en France celui du Vernet, au pied du Canigou, celui de Durtol, en Auvergne, répondent par la diversité de leurs altitudes aux conditions requises pour traiter les tuberculeux l'hiver dans des climats stimulants.

Sur les montagnes au bord de la mer, sur la Corniche, au Vésuve, rien n'est installé pour des malades. Sur le littoral nord de la Méditerranée, il y a le froid et la radiation. Il fait chaud au soleil et froid à l'ombre. On a la sécheresse, le vent, le sel et l'ozone. Il en est ainsi de Toulon à la Spezzia, — Iles d'Hyères, Saint-Raphaël, Cannes (îles), Le Cannet, Grasse, Antibes, Nice, Villefranche, Beaulieu, Monaco, Menton, Bordighera, San Remo, Nervi. Il n'y faut pas envoyer les fiévreux, les phtisiques éréthiques, les tousseurs, les névralgisants; mais les arthritiques, les convalescents, les scrofuleux, les vieillards s'y trouvent bien.

Naples, Amalfi, Capri (île), Ali Reale, Taormine, Palerme, Ajaccio, Palma, sont toniques et moins excitants que la Rivière.

Valence est surtout tempéré, un peu tonique et peu excitant.

Le climat de Cadix et Malaga, déjà un peu déprimant, est surtout tiède.

La *sédation*, on la trouvera à Alger, au Caire, à Mogador moins déprimant; dans les îles : à Madère tiède et humide, qui calme la toux, mais provoque la diarrhée, à Corfou, à Malte (mais il y a du vent et de la poussière). Venise convient aux nerveux qui ont besoin de calme et de silence. A Pise, humide, basse et triste, il faut craindre les inondations du voisinage. Lisbonne est dangereux par ses fréquents changements de temps, ses vents de terre sont durs, ceux de mer humides. Séville est passable.

L'été, si on recherche la *stimulation*, il faut aller au bord de la mer, non sur les plages du Sud où la chaleur est accablante, l'humidité tiède, où il y a de la brume le matin, où les bains de mer sont malsains, — mais sur les plages du Nord (Scheweningen, Ostende, Boulogne), où l'air est vif, où il y a de grands mouvements de l'atmosphère, une radiation suffisante, où la mer est froide et pure, la terre chaude parce que les jours sont longs et l'air relativement sec. On aura ensuite l'Océan du côté du nord à la pointe de Bretagne; on peut encore utiliser les côtes normandes, enfin la côte anglaise.

En automme, on descendra à l'embouchure de la Gironde, au sud de Royan, à Soulac, Biarritz, Saint-Jean-de-Luz, Hendaye, Saint-Sébastien.

Si on préfère à la mer les montagnes, on ira en Suisse, dans le Tyrol, dans le Dauphiné, dans les Pyrénées, dans les Vosges, en Auvergne, dans les Alpes-Maritimes, on visitera les lacs de la Haute-Italie.

Veut-on la *sédation*, il faut opter pour les plaines, les vallées, les forêts, à une température modérée, dans un air suffisamment humide, loin de la mer, près des lacs et des grands fleuves. Mais il faut avoir un abri contre le vent; les forêts sont utiles parce qu'elles tempèrent la chaleur, la sécheresse, la lumière et que l'œil s'y repose; il faut une altitude faible : on a le choix entre la Touraine, Fontainebleau, la Basse-Normandie, la Forêt-Noire.

Si l'on veut savoir quels services les CURES BALNÉAIRES peuvent rendre dans le traitement des maladies diathésiques, il ne faut pas oublier que les bains peuvent être excitants ou sédatifs.

On peut obtenir *les effets d'excitation* par le froid ou par le chaud, par la percussion (douche, pluie, choc des vagues), par l'acide carbonique, les chlorures, l'arsenic, le soufre.

Les *effets sédatifs* sont obtenus dans les cures balnéaires par la température tiède, la durée prolongée des bains, leur alcalinité légère et la présence du sulfate de chaux.

Toutefois avec des eaux excitantes on peut faire de la sédation en modifiant la température et la durée du bain.

Ce qu'il importe de bien retenir, c'est que, contrairement à l'opinion des gens du monde et même de quelques médecins, de même que l'hydrothérapie n'agit pas en excitant les fonctions de la peau, la balnéothérapie n'est pas utile en faisant absorber des médicaments.

Consulter : DUJARDIN-BEAUMETZ, *L'hygiène thérapeutique* (gymnastique, massage, hydrothérapie, aérothérapie, climatothérapie), 1890. — DELMAS, *Physiologie nouvelle de l'hydrothérapie*, 1880. — SCHEUER, *Essai sur l'action physiologique et thérapeutique de l'hydrothérapie*, 1885. — BOTTEY, *Études médicales sur l'hydrothérapie*, 1890. — WINTERNITZ, *Die Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage*, Wien, 1880. — *Traité pratique d'hydrologie médicale* par JARDET, NIVIÈRE, LAVERGNE, DOIT-LAMBRON, HEULZ et BOURSIER (1898). — LOMBARD, *Traité de climatologie médicale*, 1877. — HERMANN-WEBER, *Climatothérapie* (trad. Doyon et Spillman), 1886. — P. REGNARD, *La cure d'altitude*, 1897.

[P. LE GENDRE]

# DEUXIÈME PARTIE

## DES MALADIES PRIMITIVES DE LA NUTRITION

---

### MALADIES DE LA NUTRITION

Nous avons dit que, dans l'état de nutrition normale, les principes immédiats introduits par l'alimentation doivent être détruits, que les déchets de la vie doivent être rapidement éliminés, ne pas s'accumuler dans l'organisme et se présenter aux émonctoires à leur degré le plus complet d'oxydation.

Quand il y a élaboration incomplète, élimination insuffisante des produits de la vie cellulaire, par suite d'une perversion originelle de la nutrition, on peut voir apparaître un certain nombre d'états morbides caractérisés par l'accumulation dans l'organisme d'un ou de plusieurs principes immédiats ou autres produits incomplètement élaborés.

Telles sont les *dyscrasies acides*, capables d'engendrer l'*oxalurie*, des altérations du squelette (*rachitisme*, *ostéomalacie*), l'*obésité* caractérisée par l'insuffisante destruction de la graisse, la *lithiase biliaire*, dans laquelle la cholestérine se précipite, le *diabète* dans lequel le sucre encombre le sang, la *gravelle* et la *goutte*, qui ont pour cause une insuffisante élaboration de la matière azotée dont l'uricémie n'est qu'une part.

M. H. Arnaud, qui considère les substances albuminoïdes comme essentiellement constituées par la combinaison de trois ordres de principes immédiats (hydrocarbonés, corps gras, cyanate d'ammoniaque) et qui voit dans ces corps des polycyanates d'ammoniaque composés ou des polyurées composées dans lesquelles un certain nombre d'équivalents d'hydrogène seraient remplacés par un même nombre d'équivalents de radicaux hydrocarbonés et gras, a proposé d'édifier sur cette base une théorie pathogénique de plusieurs troubles et maladies de la nutrition (glycosurie, obésité, hyperazoturie, albuminuries dyscrasiques). Le sérum sanguin, étant essentiellement constitué par des albuminoïdes, a pour rôle d'incorporer, d'assimiler les combustibles fournis par l'alimentation (hydrocarbonés et graisses) et de les transporter jusqu'aux tissus. Une insuffisance absolue ou relative du pouvoir d'absorption du sérum entraînerait la glycosurie, si elle portait plus spécialement sur les hydrocarbonés; la polysarcie, si elle portait sur les corps gras; l'hyperazoturie, si elle existait à l'égard du cyanate d'ammoniaque, et l'albuminurie dyscrasique, si l'albumine dans son ensemble cessait d'être absorbée[1].

Après les maladies où l'organisme est intoxiqué par une substance normale s'accumulant en lui parce qu'elle n'est pas détruite ou éliminée, nous parlerons d'états morbides dans lesquels il semble qu'il y ait intoxication de l'organisme

(1) Acad. des sciences, 19 janvier 1891.

par quelque substance anomale qui s'y fabrique et qui amène directement ou par l'intermédiaire du système nerveux trophique des altérations du squelette, états qui, malgré leurs dissemblances, sont encore confondus dans la nosologie sous l'étiquette de *rhumatisme chronique*.

# CHAPITRE PREMIER

## DYSCRASIES ACIDES

Origine, modes de formation, voies d'élimination des acides de l'organisme. — Quelques conséquences de l'accumulation des acides dans le tube digestif. — Oxalurie prise comme exemple de dyscrasie acide. — Thérapeutique des dyscrasies acides.

Tous les acides organiques qui se trouvent dans le corps ont pour origine soit les matériaux issus de la désassimilation des tissus, soit les principes immédiats organiques des aliments.

Les matières azotées, les matières organiques ternaires (graisse ou amidon) peuvent les unes et les autres former des acides en se décomposant.

La destruction de la *matière azotée* aboutit à la production de quatre ordres de corps :

1° Des composés azotés, parmi lesquels les acides urique, hippurique, oxalurique; des transformations ultérieures de l'acide urique et de l'acide oxalurique dans l'économie peut naître l'acide oxalique qui n'est pas azoté;

2° Des composés sucrés qui peuvent se transformer en acides, comme l'acide lactique et ses dérivés;

3° Des corps comme la cholestérine et les acides gras volatils : acides caprylique, caproïque, valérique, butyrique, propionique, acétique et oxalique;

4° Le soufre, que met en liberté la matière albuminoïde en se détruisant pour engendrer les trois ordres de corps précédents, s'oxyde et forme de l'acide sulfurique; aussi l'urine élimine-t-elle plus de sulfates que l'alimentation n'en apporte.

Les *matières grasses* se dédoublent en glycérine qui, en s'oxydant, forme de l'eau et de l'acide carbonique, et en acides gras (stéarique, oléique, palmitique), d'où dérivent les acides caproïque, valérique, formique, oxalique.

L'*amidon* passe à l'état de dextrine et de glycose, puis engendre les acides lactique, butyrique, acétique et oxalique.

En quels endroits de l'organisme et par quels procédés ces acides se forment-ils?

Les seules données que nous possédions pour résoudre cette question sont les suivantes :

Les acides lactique, butyrique, propionique, acétique, formique, peuvent se former dans l'estomac aux dépens du sucre;

L'acide caproïque peut venir de la leucine, qui prend naissance et dans les tissus et dans l'intestin par l'action du suc pancréatique sur les peptones;

L'acide acétique peut dériver du glycocolle du foie;

L'acide valérique pourrait être issu d'un valériamide signalé dans le suc pancréatique par Gorup-Besanez.

Les expériences de Kühne, qui a réussi à produire tous ces acides directement en faisant agir le chromate de potasse et l'acide sulfurique sur l'albumine, nous apprennent d'ailleurs qu'ils sont le résultat d'oxydations successives.

Que deviennent les acides ainsi normalement formés dans l'organisme? Dans quelle proportion contribuent-ils à modifier la réaction des liquides et des tissus?

Il en est deux qui ne peuvent contribuer à rendre acides les milieux organiques : l'acide carbonique n'est jamais à l'état de liberté; volatil, à peine est-il formé qu'il s'élimine par la voie pulmonaire; — l'acide urique, s'il ne se combine pas avec les bases, est très peu soluble; et d'ailleurs il ne rougit pas la teinture de tournesol; il est éliminé par les urines.

Parmi les autres acides, il en est qui sont brûlés en totalité; il en est qui sont en partie brûlés ou en partie éliminés.

La peau élimine les acides formique, acétique, butyrique, et probablement les acides propionique, valérique, caproïque, caprylique.

L'intestin élimine les acides butyrique, acétique et l'acide cholalique, dérivé des acides biliaires.

Les urines éliminent les acides urique, hippurique, oxalurique, phénique, taurylique, damalurique et damalique, peut-être l'acide succinique, mais surtout l'acide oxalique(1).

Dans beaucoup de circonstances, à la faveur d'une mauvaise hygiène ou par suite d'états pathologiques, certains acides peuvent être produits en quantité surabondante, leur destruction peut être ralentie ou leur élimination entravée, et il en résulte divers accidents.

Les exemples ne manquent pas de ces accumulations d'acides dans un organe, un appareil ou dans l'organisme entier.

Dans le tube digestif, l'acidité normale de l'estomac par l'acide chlorhydrique peut être augmentée soit par une hypersécrétion directe de cet acide, soit par sa formation secondaire aux dépens de combinaisons chloro-organiques ou chloro-minérales, le plus souvent chez des individus névropathes (hyperchlorhydrie).

Dans un plus grand nombre de cas peut-être l'hyperacidité gastrique est due aux acides lactique, acétique, butyrique, résultant des fermentations imposées au contenu de l'estomac par les ferments figurés. M. Bouchard a insisté à maintes reprises dans ses leçons sur le mécanisme et les conséquences de ces accumulations d'acides dans l'estomac et l'intestin. Le sucre des boissons ou celui que forme l'action de la salive sur les féculents est détruit par des saccharomycètes et décomposé avec mise en liberté d'acide carbonique; les microbes interviennent ensuite et poussent la fermentation dans le sens de l'acide acétique ou de l'acide lactique.

Quand il y a excès d'acides dans l'estomac, leur arrivée dans l'intestin, où la réaction doit être normalement alcaline, irrite la muqueuse, l'enflamme, peut produire l'entérite du cæcum et du côlon; il en résulte souvent chez les petits enfants l'hypersécrétion biliaire et une diarrhée verte et acide qui a bientôt amené l'érythème des fesses, des cuisses et des lombes.

Tout l'acide lactique fabriqué dans le tube digestif n'est pas éliminé, une partie est résorbée; l'acide apparaît dans les urines. Mais, en traversant l'orga-

(1) Bouchard, *Maladies par ralentissement de la nutrition*, p. 59.

nisme, il y peut causer des altérations des tissus, notamment du tissu osseux auquel il soustrait les sels calcaires, comme nous le verrons à propos de l'ostéomalacie. Peut-être provoque-t-il aussi, en s'éliminant par les glandes, des éruptions eczémateuses, ou favorise-t-il, en troublant la nutrition des téguments, des dermatoses microbiennes, comme la furonculose et l'ecthyma.

Parallèlement on trouve dans les urines des sédiments d'urates, d'oxalate de chaux dont la précipitation peut donner lieu à la formation de calculs rénaux et vésicaux.

La peau élimine des acides en abondance; sans parler des sueurs si acides du rhumatisme aigu, dans beaucoup d'états chroniques il existe des sueurs fétides par élimination d'acides gras volatils résultant d'oxydations incomplètes. Chez certains aliénés, chez les hypocondriaques et autres individus dont le système nerveux est déprimé, chez les gros mangeurs, chez les obèses, les sueurs sont souvent fétides, comme l'haleine; en pareil cas les émonctoires cutané et pulmonaire livrent passage à ces acides volatils, soit parce qu'ils sont produits en excès, comme dans le cas d'alimentation excessive, soit parce qu'ils ne sont pas assez activement détruits par suite du ralentissement de la nutrition, comme dans l'obésité. Ce qui prouve que ces accumulations d'acides sont le résultat de l'insuffisance des combustions, c'est que l'apparition d'un état fébrile fait cesser la fétidité de la peau et de l'haleine en activant les combustions.

L'accumulation des acides peut se manifester non seulement par leur présence en excès aux émonctoires et dans certaines cavités, mais le sang peut aussi tous les contenir; il ne cesse pas pour cela d'être alcalin, car la vie est incompatible avec l'acidité du sang, mais son alcalinité peut être amoindrie, comme l'a vu M. Lépine dans le cas de coma diabétique par intoxication acide.

### Oxalurie.

Il est un acide dont l'accumulation dans l'organisme est souvent méconnue, c'est l'*acide oxalique*.

Il doit exister dans le sang en petite quantité à l'état normal, mais s'y détruire au fur et à mesure de sa production; s'il y a un excès de chaux en circulation, il est fixé par la chaux, et l'oxalate de chaux, dissous à la faveur du phosphate de soude, s'élimine par les urines : on trouve les cristaux octaédriques de ce sel dans l'urine peu de temps après l'ingestion de 100 grammes d'eau de chaux chez un homme sain (Dyce-Duckworth et Leared).

Chez des individus bien portants l'acide oxalique peut apparaître en abondance dans les urines après l'usage de certains aliments végétaux : salades, oseille, endive, épinard, carotte, panais, persil, céleri, artichaut, asperges, haricots verts, tomates surtout (Cantani), ou de certains médicaments : rhubarbe, scille, gentiane, valériane, cannelle, sureau, saponaire, cocaïne même en badigeonnages sur la muqueuse rhino-pharyngienne.

Dans le sang des goutteux Garrod a vu directement l'acide oxalique. L'oxalurie est presque constante chez eux (Prout, Begbie, Rayer, Gallois). Elle est aussi permanente chez les autres individus dont la nutrition est ralentie, ou le système nerveux débilité, scrofuleux, phtisiques apyrétiques, hypocondriaques, obèses, gros mangeurs. Chez un homme bien portant, soumis à un régime mixte, il n'y a guère plus de $0^{gr},020$ d'acide oxalique par litre d'urine. Neidert

en a trouvé plus de 5 grammes chez un malade qui, non diabétique, mais fils de diabétique, urinait 8 à 20 litres par jour (1).

Les individus qui ont de l'oxalurie constante à un degré quelque peu élevé présentent certains symptômes communs, dépendant peut-être moins de l'intoxication par l'acide oxalique que de toute dyscrasie acide.

Faiblesse musculaire et irritabilité nerveuse sont les deux traits dominants. L'individu atteint d'oxalurie a les traits tirés. Il transpire au moindre effort et ses sueurs sont acides et fétides.

Il éprouve au milieu du jour un irrésistible besoin de sommeil; car le sommeil de la nuit ne lui rend pas ses forces; dans la nuit, l'oxalurique est souvent réveillé par une anxiété sans cause ou par des palpitations douloureuses, il s'éveille plus fatigué qu'il ne s'est couché, « parce que le sommeil qui entrave les oxydations, qui diminue la consommation de l'oxygène et la formation d'acide carbonique, est défavorable à la combustion des acides » (Bouchard).

Chez lui l'haleine est souvent fétide et les selles sont quelquefois acides. La nutrition des téguments est souvent défectueuse.

A un moment donné il existe le syndrome de la neurasthénie à forme gastrique; Neidert a observé le tremblement des extrémités.

L'amaigrissement est rapide et trouve son explication dans ce fait que l'acide oxalique, « en raison de son affinité pour la chaux, prive les tissus de la chaux nécessaire à leur formation et à leur entretien »; les éléments anatomiques la contiennent à l'état de phosphate tribasique; quand l'acide oxalique s'est emparé d'un, puis de deux équivalents de base, le phosphate monobasique qui est soluble sort de l'élément anatomique, emportant une partie de la chaux; le reste est obligé de s'éliminer également. Les cellules, dont les assises minérales sont disloquées par la spoliation calcaire et phosphatique, achèvent de se détruire.

Neidert conclut qu'un ensemble de manifestations nerveuses, d'un caractère simplement un peu anormal, qui durent depuis quelques années, peut, sous l'influence d'une cause ou une autre, se transformer plus ou moins subitement en un état pathologique caractérisé par l'apparition d'oxalate de chaux d'abord dans le sang et secondairement dans les urines.

Il ne s'agit pas, suivant cet auteur, d'une accumulation, mais d'une production anomale et continue d'acide oxalique aux dépens des tissus de notre organisme, sans que les aliments ou les médicaments y prennent part. C'est là une disposition individuelle toute particulière, dépendant d'une altération du système nerveux par l'intermédiaire du ralentissement de la nutrition, ou bien d'une anomalie qualitative de la transformation du sucre circulant dans l'économie (Cantani).

L'abus des boissons gazeuses et surtout de l'eau de Seltz aurait, d'après ce dernier, une grande importance dans l'étiologie de l'oxalurie. L'hérédité joue également un grand rôle; Cantani a constaté, comme beaucoup d'autres, que le diabète peut alterner avec l'oxalurie ou coïncider avec elle.

M. Michel Ganea a repris dans une étude critique les travaux les plus récents relatifs à l'oxalurie (2). Il conclut que l'acide oxalique peut se rencontrer dans toutes les urines à l'état d'oxalate de chaux, en quantité qui varie de 0 à $0^{gr},020$ par jour (en dosant par le procédé de Neubauer) ou de 0 à $0^{gr},070$ (par le pro-

(1) *Munch. medicin. Wochensch.*, 26 août 1890. — Analysé dans la *Médecine moderne*.

(2) *L'oxalurie, Etude historique et critique.* Thèse de Paris, 1895.

cédé de Schultzen). C'est seulement lorsqu'il y a une excrétion supérieure à ces chiffres qu'on peut dire qu'il y a hyperoxalurie. L'hyperoxalurie a été rencontrée dans le diabète, rarement dans l'ictère, chez certains neurasthéniques et surtout dans certains troubles digestifs. Cest surtout aux troubles digestifs que l'hyperoxalurie paraît liée. M. Ganéa rejette l'oxalurie comme maladie; les symptômes qui lui ont été attribués sont ceux de la neurasthénie et de certains états de dégénérescence. Il pense que la quantité d'acide oxalique ou d'oxalates introduite par les aliments est trop faible pour créer une oxalurie alimentaire, d'autant que la plus grande partie de l'acide oxalique ingéré est expulsé avec les fèces à l'état d'oxalate de chaux insoluble. La précipitation abondante des cristaux d'oxalate ne conduit pas forcément à la gravelle ou lithiase oxalique. Elle paraît plutôt provoquer l'albuminurie par irritation du tissu rénal. La lithiase et la gravelle oxaliques se rencontrent de préférence chez les individus hyperoxaluriques, c'est-à-dire chez des dyspeptiques et neurasthéniques.

**La thérapeutique des dyscrasies acides et de l'oxalurie** peut être palliative; elle doit s'efforcer d'être curative, et alors elle doit être pathogénique.

Comme moyens palliatifs, on prescrira les alcalins, sous forme de carbonates des bases alcalines ou de combinaisons de ces bases à des acides organiques (citrates, tartrates, benzoates, etc.).

Parmi les bases alcalines, la chaux doit être écartée, parce qu'elle tend à former dans le sang avec les acides des combinaisons peu solubles, qui risquent en se précipitant de produire des calculs dans les voies urinaires. On emploiera donc le bicarbonate de soude ou de potasse à doses modérées et jamais pendant un temps trop prolongé (3 à 5 grammes par jour de bicarbonate de soude pendant 10 jours par mois suffiront le plus souvent). M. Bouchard a vu la saturation, obtenue par la prolongation de doses même minimes de soude, provoquer la précipitation des phosphates terreux dans les urines devenues neutres ou alcalines.

Contre la dénutrition phosphatique, qui résulte de la mise en liberté des phosphates par les acides organiques, on administrera des aliments riches en phosphates (œufs, poissons, céréales), et même des phosphates médicamenteux (phosphates alcalins de soude et de potasse), mais non pas le phosphate de chaux.

La formation d'acides dans le tube digestif peut être neutralisée par le bicarbonate de soude, par l'eau de chaux, le carbonate de chaux, la magnésie décarbonatée. Souvent il sera plus utile de prévenir la formation des acides, s'ils résultent de l'excès des fermentations, en donnant les antiseptiques (naphtol, salicylate de bismuth) ou en combattant la dyspepsie par les acides minéraux (chlorhydrique, azotique), par l'administration d'une cuillerée à bouche de jus de citron pur, sans eau et sans sucre, une heure avant chaque repas.

Mais la véritable thérapeutique pathogénique consiste à obliger l'organisme à brûler les acides : alimentation non excessive, usage de boissons chaudes assez abondantes, prises de préférence le soir au moment du coucher; — exercice régulier à l'air libre et dans une atmosphère sèche; — gymnastique avec prédominance des mouvements des membres supérieurs destinés à augmenter l'amplitude des mouvements respiratoires; — stimulation des fonctions cutanées et excitation du système nerveux périphérique par les frictions sèches et aromatiques, l'hydrothérapie, le bain salé et le bain de mer; — modifications de l'état psychique par la distraction, les voyages.

[P. LE GENDRE.]

## I
## RACHITISME

On peut voir apparaître chez les enfants, dans la période où l'évolution de leur système osseux est en pleine activité, certaines déformations du squelette, les unes passagères, les autres durables, qui, probablement déjà observées par les anciens, n'ont été pour la première fois réunies dans une description commune que vers le milieu du XVII^e siècle.

Ces déformations étaient alors fréquentes en Angleterre, où le peuple les appelait *rickets*, mot vraisemblablement dérivé, dit Trousseau, de celui de riquets, par lequel on désignait dans notre idiome normand de cette époque les individus bossus et mal conformés. Une commission de médecins du Collège de Londres ayant été instituée pour étudier cette maladie, Glisson publia, en 1650, le résultat de ses travaux dans un ouvrage intitulé *De rachitide*. Voulut-il, par cette dénomination, rappeler l'expression populaire de rickets ou caractériser la maladie par l'un de ses symptômes les plus apparents, quand il existe, la déformation de la colonne vertébrale? En tout cas le mot était commode et il est resté.

On a appelé longtemps la maladie *morbus anglicus*. En France le peuple a symbolisé dans certaines provinces par l'expression de *chartres* (carcer, castrum), l'entrave, la gêne des mouvements causée aux enfants rachitiques. L'épaississement des os au niveau des jointures à fait naître aussi le terme populaire de nouures, et les médecins de divers pays ont appelé le rachitisme *articuli duplicati*, *doppelter glieder*, *double joint*.

Seulement les médecins s'accordent aujourd'hui à admettre que les déformations du squelette ne sont pas la maladie elle-même; elles n'en sont que les symptômes ou, pour parler plus exactement encore, les conséquences. Elles traduisent aux yeux de l'observateur une anomalie de la nutrition générale de l'enfant, par suite de laquelle l'ostéogénie se trouve déviée de son type normal; on discute encore sur l'essence de cette anomalie de la nutrition et sur les causes qui l'engendrent, mais on voit nettement qu'elle produit l'accroissement excessif des tissus d'ossification avec une calcification insuffisante de ces tissus.

Par suite de cette double tendance, les os se ramollissent et se déforment; mais, parmi les déformations, il importe d'établir une distinction fort importante. Les unes sont inhérentes au processus lui-même et, par conséquent, peu évitables, la maladie une fois confirmée; elles résultent de l'accroissement du tissu des extrémités osseuses (nouures); ce sont les moins apparentes et les conséquences qu'elles entraînent n'ont guère d'importance qu'au point de vue de l'esthétique. Il en est d'autres au contraire qui résultent de l'action des causes extérieures sur les os ramollis; ce sont les plus nombreuses, les plus graves par leurs conséquences, et celles-là peuvent être, jusqu'à un certain point, évitées par des soins bien entendus.

***Anatomie pathologique.*** — Les lésions du rachitisme résultent d'un désordre survenu dans l'évolution normale des os, par suite de l'insuffisance

ou de la mauvaise qualité des matériaux dont ils ont besoin pour se développer dans la période de leur croissance la plus active.

Pour les comprendre il faut se rappeler la manière dont se fait normalement l'ossification.

Dans les os longs, l'allongement et l'épaississement se font par un travail d'ossification qui s'accomplit simultanément au niveau du cartilage épiphysaire, du périoste et du tissu médullaire.

Ce sont les lésions de l'OSSIFICATION CARTILAGINEUSE qui ont toujours été considérées comme les plus caractéristiques. A l'état normal, le cartilage hyalin de l'épiphyse est séparé de l'os sous-jacent par une couche transversale, translucide, d'un gris bleuâtre, de 1 millimètre à 1 millimètre 1/2, à bords parallèles et nets (tissu *chondroïde* de Broca). C'est aux dépens de cette zone que se fait l'accroissement de l'os par la succession des phénomènes suivants : la *rivulation* ou arrangement des cellules cartilagineuses en séries linéaires, leur multiplication et celle des capsules mères et filles, la dissolution de celles-ci, la formation des ostéoblastes et leur transformation en ostéoplastes à prolongements rameux par dépôt de sels calcaires.

Or, sur une coupe verticale d'un os rachitique on voit successivement, depuis la surface du cartilage épiphysaire jusqu'à la cavité médullaire, quatre couches.

D'abord c'est la couche du cartilage hyalin normal.

Puis vient la couche chondroïde ([1]), épaissie jusqu'à mesurer plusieurs centimètres; elle est grise, transparente, molle et limitée sur ses deux faces par une ligne sinueuse, particulièrement irrégulière du côté de l'os, vers lequel elle envoie des prolongements séparés par de profondes échancrures. Certains prolongements peuvent même s'isoler en formant des îlots cartilagineux comme perdus au milieu de l'os.

Au-dessous de cette couche en apparaît une autre qui est composée d'un tissu spongieux, rouge, ayant la consistance d'un os ramolli partiellement par un acide ; c'est le tissu *spongoïde* décrit par Rufz et par J. Guérin, qui le considéraient à tort comme une néoplasie, évoluant en trois phases d'épanchement, de tuméfaction, de résorption ou d'organisation. Bouvier comprit, dès 1837, que ce n'était pas là un tissu hétéromorphe, mais le résultat d'un trouble dans l'ossification. Broca le démontra en 1852.

Enfin, au-dessous de la couche spongoïde, vient le tissu de l'os ancien, plus ou moins altéré suivant que le rachitisme est venu frapper l'os à une période plus ou moins avancée de son développement.

Reprenons l'examen des couches chondroïde et spongoïde.

La couche chondroïde ne diffère de la couche normale de cartilage en voie de prolifération que par l'activité plus grande de ce processus et le nombre plus considérable des cellules qui y prennent part. Les cellules néoformées sont plus volumineuses, et les capsules qui les entourent plus épaisses. Les capsules mères et les capsules filles ne se dissolvent pas comme dans le processus physiologique. Quelques îlots d'incrustation calcaire apparaissent dans la couche chondroïde, sous forme de grains durs et blanchâtres, disséminés et séparés par des intervalles de tissu souple; les capsules secondaires peuvent être envahies par l'infiltration calcaire, qui dans le processus physiologique se limite aux capsules primitives.

([1]) M. CORNIL critique cette appellation; il s'agit bien là de cartilage en voie de prolifération et non d'une substance analogue au cartilage. Il préfère l'appeler *cartilage rachitique*.

La couche spongoïde, qui peut s'étendre à un moment donné depuis le cartilage jusqu'à la diaphyse, est rouge, ressemblant à une éponge fine ou au tissu osseux en partie décalcifié par l'acide chlorhydrique. Il se compose d'alvéoles irréguliers formant une sorte de système caverneux dont le contenu est de la moelle très fluide, rouge, composée de cellules rondes ou anguleuses, quelques-unes étant pigmentées, et de nombreux globules sanguins : ces cavités sont séparées par des travées où se voient des corpuscules anguleux disposés irrégulièrement dans une substance granuleuse non lamellaire, corpuscules plus volumineux que les ostéoblastes, mais sans canalicules anastomotiques. Dans les espaces médullaires les plus anciens se fait une ébauche d'organisation fibreuse de la moelle ; les cellules médullaires prennent une forme étoilée au sein d'une substance fondamentale fibrillaire. Les travées du tissu spongoïde [1] sont considérées par Cornil et Ranvier et la plupart des auteurs comme du tissu cartilagineux incrusté de sels calcaires, par L. Bard comme un tissu osseux vrai, mais imparfait [2].

M. J. Renaut (de Lyon) a cherché à expliquer le processus rachitique par l'absence des vaisseaux de l'ossification havérienne dans l'os rachitique [3]. A l'état normal, dans le cartilage chondroïde se voient deux sortes de vaisseaux : 1° les vaisseaux de la nutrition circulent dans les travées qui séparent les bandes de cellules cartilagineuses groupées en séries ; 2° les vaisseaux de l'ossification viennent s'aboucher directement à l'extrémité de ces bandes. Ces derniers n'existent pas dans l'os rachitique. Par suite de cette anomalie, les capsules du cartilage en voie de prolifération ne forment plus, en s'ouvrant les unes dans les autres, ces boyaux d'ossification, qu'envahissent à l'état physiologique les vaisseaux de l'ossification havérienne et les cellules embryonnaires « dont les plus périphériques doivent constituer les ostéoplastes de Gegenbauer et former plus tard par leur réunion les lamelles concentriques des canalicules de Havers. Ces capsules s'incrustent de sels calcaires et ne se détruisent plus : elles constituent alors des travées anguleuses que l'on retrouve dans le tissu spongoïde, où elles forment, par leur réunion, des mailles qui iront s'élargissant de plus en plus ; ces mailles sont remplies par les vaisseaux de la nutrition dilatés, qui vont dissocier le cartilage, et par de la moelle rouge qui contribue à donner au tissu spongoïde sa couleur caractéristique » (Laveran et Teissier).

L'ossification qui s'accomplit dans les couches sous-périostiques au niveau de la diaphyse est troublée comme celle du cartilage épiphysaire. Ce sont les lésions de l'os périostique qui impriment à l'os rachitique ses principales déformations (nouures épiphysaires, épaississement fusiforme de la diaphyse). Les couches ostéogéniques sous-périostiques, plus vasculaires et plus molles qu'à l'état normal, mais très épaissies, forment autour du corps de l'os une sorte de fuseau dont le renflement atteint son maximum au milieu de la diaphyse. Ces couches d'ossification modifiées peuvent faire même saillie du côté du canal médullaire et lui faire subir un étranglement en sablier. Elles diminuent l'adhérence du périoste ; leur apparence de tissu splénique les avait fait prendre autrefois pour un exsudat hémorragique. Elles sont constituées par du tissu conjonctif mou, sillonné d'un riche réseau de capillaires à parois minces (Cornil et Ranvier).

[1] M. Cornil préfère l'appellation de *tissu osseux rachitique* ou *os rachitique*.

[2] *Précis d'anatomie pathologique*, 1890.

[3] Les idées de M. Renaut ont été exposées dans la Thèse de son élève, M. Assada. Lyon, 1886.

Virchow a dénommé ce tissu *ostéoïde;* on le rencontre à peu près semblable dans certaines tumeurs malignes du type osseux. Il devient progressivement plus dense et finit par unir étroitement le périoste à l'os sous-jacent; on y trouve des travées réfringentes, incurvées et anastomosées, analogues aux fibres de Sharpey que l'on observe dans l'ossification des os secondaires du crâne et aux fibres arciformes de l'encoche d'ossification, mais ces travées contiennent « des cellules souvent étoilées, qui établissent la nature osseuse de ce tissu » (Bard). Ce même tissu ostéoïde constitue le cal périostique, habituellement très volumineux, des fractures qui surviennent chez les rachitiques.

Dans le CANAL MÉDULLAIRE, l'ossification est entravée aussi, comme au niveau des cartilages et du périoste. C'est la moelle périvasculaire qui complète à l'état normal l'organisation régulièrement lamellaire du tissu compact par des remaniements incessants. Tandis que les parties centrales du canal médullaire ne contiennent qu'une couche de moelle fœtale, les couches périphériques affectent l'apparence fibrillaire au point d'avoir été prises autrefois pour une membrane médullaire.

Dans les périodes avancées du rachitisme, au-dessous du tissu ostéoïde se voient des cylindres concentriques de minces lames de tissu osseux véritable, séparées les unes des autres par du tissu conjonctif mou et vasculaire. Au milieu des couches de tissu osseux rachitique, on reconnaît toujours des portions d'os ancien à la présence des ostéoplastes, à la direction des lamelles parallèles à celle de l'os et non perpendiculaires ou obliques comme dans l'os rachitique, à la propriété de se colorer en bleu avec les violets et avec l'hématoxyline en particulier, en rouge avec le picro-carmin; la vascularisation y est plus considérable que dans l'os normal, et c'est à cette exagération de la circulation sanguine que peut être attribuée la déperdition des phosphates (Cornil). La transformation fibreuse de la moelle ancienne dans les canaux de Havers, la résorption du tissu osseux déjà formé dans toute l'épaisseur des parties compactes de la diaphyse (ostéite raréfiante), achèvent de faire perdre à un os sa résistance; à ce moment, il peut se courber sous le poids du corps, sous l'influence des contractions musculaires et même de la pression atmosphérique; il peut se fracturer incomplètement ou même complètement.

Dans les os plats, les altérations s'accomplissent par le même processus que celles de la diaphyse des os longs.

L'analyse chimique a révélé dans les os rachitiques une diminution considérable des sels calcaires (20 pour 100 au lieu de 65). L'eau est notablement augmentée, la graisse et l'acide carbonique légèrement (Friedleben).

L'examen des os rachitiques fait sur le vivant au moyen des rayons Rœntgen a montré à plusieurs auteurs la transparence du tissu osseux, le retard de l'ossification comparativement à des enfants non rachitiques du même âge. Ch. Remy a constaté que l'épiphyse s'enfonce dans la diaphyse, ce qui explique l'arrêt de développement des os en longueur, et que l'épiphyse subit une espèce de luxation qui la porte en dedans vers le centre du membre, tandis que la diaphyse déborde sur toute la périphérie : ainsi s'explique l'augmentation de volume de l'extrémité des os [1].

Quand le processus rachitique est guéri, la transformation fibreuse des couches de tissu médullaire a pu faire place à du tissu compact ayant la dureté

[1] Radiographie de trois enfants rachitiques (*Journal de clinique et de thérapeutique infantiles,* 10 février 1898).

de l'ivoire. Cette *éburnation* peut, quand elle se produit chez de très jeunes sujets et qu'elle est assez étendue, déterminer la soudure prématurée des épiphyses et entraver l'allongement des os.

La *fracture rachitique* est généralement intra-périostique, les fragments mous étant maintenus en contact par le périoste épais : c'est plutôt une pliure, une coudure à angle plus ou moins obtus. La consolidation se fait uniquement aux dépens d'une couche de tissu osseux rachitique développé sous le périoste du côté de l'angle rentrant formé par les fragments.

En général, la guérison résulterait de la résorption lente du tissu spongoïde et de la reprise de l'ossification normale; on connaît mal les modifications histologiques qui s'accomplissent alors. Quelques-uns ont affirmé que la guérison avait lieu par un simple apport de sels calcaires (1). Il est plus probable pourtant qu'il apparaît dans les lacunes du tissu osseux rachitique une moelle osseuse normale, et que l'ossification nouvelle se fait par un mécanisme analogue à celui de l'ossification physiologique; mais ce sont là encore des hypothèses (2).

Outre les lésions osseuses, il y a lieu d'envisager dans le rachitisme l'atonie gastrique et surtout intestinale, l'hypertrophie habituelle du foie, la splénomégalie qui se rencontre souvent (Luzet) et peut s'accompagner de leucocytose, le développement excessif des autres organes lymphoïdes, des ganglions surtout, les lésions inflammatoires chroniques de l'appareil respiratoire, et, du côté du système nerveux, l'augmentation du liquide céphalo-rachidien, peut-être certaines scléroses partielles (Baginsky) du cerveau, de l'atrophie musculaire par inertie.

**Symptômes.** — Certains auteurs admettent que la PÉRIODE D'INVASION peut être tout à fait latente. Nous croyons qu'une observation attentive, exercée sur les enfants bien avant la période de déformation, révèlerait dans la majorité des cas une série de troubles de la santé générale, parmi lesquels les *désordres du tube digestif* méritent d'occuper la première place. J. Guérin n'avait donc pas tort de dire, dans son mémoire de 1837 : « Il faut bien se garder de croire que le rachitisme ne commence qu'au moment de la déformation des os. Cette manifestation de la maladie appartient à un ordre de faits secondaires. Avant de se traduire en difformités du système osseux, le rachitisme s'annonce par des phénomènes généraux.... Ces phénomènes sont des dérangements gastro-intestinaux, de la diarrhée, le ballonnement du ventre, des sueurs nocturnes, un mouvement fébrile, un sentiment de faiblesse et une sensibilité marquée dans tout le système osseux. Le sujet devient triste, morose; ses traits s'altèrent... et tout l'être paraît travaillé sourdement par une cause morbide générale qui n'a pas d'autre manifestation extérieure que ces phénomènes généraux. »

Il convient de retenir dans ce tableau, exact en somme, la constance d'une perturbation de tout l'organisme et surtout la précocité des troubles digestifs. Nous dirons, à propos de la pathogénie du rachitisme, que beaucoup d'auteurs ont vu dans la persistance et la gravité de ceux-ci la raison presque suffisante de la maladie, et non plus simplement la période prodromique. On comprend de suite l'importance de la question au point de vue prophylactique; car, si

(1) Pour plus amples détails anatomo-pathologiques, consulter le remarquable article RACHITISME de M. A. PONCET (de Lyon), dans le *Traité de chirurgie*, t. II. — Voir aussi l'article de M. TRIPIER, *Dictionnaire de Dechambre.*

(2) CORNIL, Du rachitisme. *Semaine médicale*, 1891.

cette opinion était vraie, on pourrait espérer, dans un grand nombre de cas, enrayer l'affection osseuse, en supprimant les troubles digestifs, dès leur apparition, par une alimentation convenable.

J. Guérin toutefois ne paraît pas avoir considéré ces désordres de la digestion comme une cause suffisante, puisqu'il dit plus loin : « Il faut se garder de prendre l'effet pour la cause : la plupart des enfants rachitiques ont été mal nourris, mal logés, mal aérés, et ces conditions antihygiéniques ont développé chez eux un état de langueur, de trouble ou de susceptibilité dans les fonctions digestives. Les véritables caractères de la période d'incubation rachitique sont les sueurs nocturnes du ventre et de la tête, le gonflement du ventre, la diarrhée sans coliques, une chaleur humide de la peau, un mouvement fébrile constant et uniforme, enfin une grande sensibilité du système osseux et la répugnance des sujets à se tenir debout. »

Que la dyspepsie soit prémonitoire ou pathogénique, elle présente ce caractère d'être extrêmement opiniâtre ; il y a des vomissements assez fréquents ; la diarrhée peut alterner avec la constipation, mais elle revient avec la plus grande facilité. Les selles exhalent une odeur fortement acide et renferment des aliments non digérés (lientérie).

Les sueurs présentent également un caractère d'acidité remarquable, que nous aurons à invoquer lors de la discussion étiologique.

Mais il faut reconnaître que l'on rencontre de temps en temps des déformations partielles du squelette, fort analogues comme apparence extérieure aux déformations rachitiques, chez des enfants qui n'ont jamais eu, au dire des parents, aucun trouble digestif et qui ont toutes les apparences de la santé ; pour ces cas peut-être la théorie pathogénique qui invoque l'influence, au moins indirecte, de la syphilis, doit-elle être acceptée.

La période de déformation s'annonce ordinairement par le gonflement des malléoles et des poignets d'abord, puis des condyles des fémurs. Nous savons que ces gonflements sont le résultat d'une suractivité dans la production du tissu d'ossification des extrémités des os longs ; c'est leur aspect qui a fait dire que les enfants rachitiques étaient *noués*.

Les articulations atteintes peuvent acquérir jusqu'au double de leur volume ordinaire ; entre leurs surfaces de jonction, par exemple entre le carpe et l'avant-bras, la jambe et le pied, la peau forme un pli profond, qui accuse l'excès du développement des extrémités articulaires et leur défaut de rapport immédiat. Les extrémités antérieures des côtes peuvent être atteintes en même temps que celles des os des membres, ou peu après.

Bientôt à ces déformations, — qu'on peut appeler inévitables, la maladie une fois déclarée, puisqu'elles sont la conséquence des altérations anatomiques des épiphyses, — s'en joignent d'autres qui dépendent à la fois du ramollissement des diaphyses et de l'*action de causes extérieures sur le corps des os ramollis* ; ces causes sont nombreuses : actions musculaires, pression atmosphérique, pression des surfaces en contact avec le corps (plan du lit, bras qui portent l'enfant), poids du corps s'exerçant sur les membres inférieurs dans la station et la marche.

Enfin d'autres déformations dépendent de l'*arrêt de développement* que subissent certaines parties du squelette par suite du retard dans le processus de l'ossification. C'est l'ensemble des difformités résultant de ces causes distinctes,

qui constitue le tableau classique et un peu trop schématique du rachitisme tel que le donnent la plupart des pathologistes, mais que l'on ne trouve, on peut le dire, jamais complet.

On peut observer toutes les combinaisons possibles; tantôt la maladie se borne au gonflement des épiphyses, surtout au gonflement des articulations du genou, des malléoles et du poignet, tantôt à la déviation du genou, tantôt à la courbure d'une jambe, tantôt à la courbure des deux jambes à la fois, tantôt au gonflement des épiphyses avec aplatissement de la poitrine ou courbure de la colonne vertébrale, ou bien encore modifications dans la forme seule du bassin chez les filles, ou de la tête (saillie des bosses frontales, aplatissement de l'occipital et élargissement du diamètre bipariétal), ou des mâchoires, et particulièrement troubles de la dentition.

Avant de passer en revue ces différentes variétés, parmi lesquelles les unes n'ont qu'une valeur de curiosité, pour ainsi dire, tandis que les autres ont une importance capitale par leurs conséquences ultérieures, rappelons la loi d'évolution que J. Guérin a cru pouvoir formuler. D'après cet observateur, c'est une loi incontestable, souffrant à peine d'exception, que le rachitisme procède dans la déformation du squelette de bas en haut, et que le degré des déformations successives est ordinairement en rapport avec leur ordre de manifestation. Ainsi, d'une part, au point de vue de l'ordre de succession, les difformités se montrent comme il suit : d'abord gonflement des épiphyses des membres inférieurs, déviation des genoux, courbures des tibias et des péronés, courbures des fémurs; puis viennent le gonflement des poignets, et simultanément ou consécutivement la déformation du bassin; ensuite le gonflement et la déformation des côtes, des omoplates, des clavicules, et la déviation de l'épine; enfin le développement du crâne et le gonflement des os de la face ne viendraient qu'en dernier lieu.

D'autre part, les os des jambes seraient généralement plus déformés que les fémurs, les fémurs un peu plus que les os du bassin; ceux-ci plus que les os des membres supérieurs et du thorax; puis se manifesteraient à peu près avec la même intensité la déformation de la colonne et la modification des os du crâne.

Sans vouloir attaquer catégoriquement la loi de Guérin, nous croyons qu'il est bon de faire d'importantes réserves sur sa portée. Il nous a semblé que nombre de cas échappaient à ses conclusions; nous sommes porté à considérer la localisation des difformités rachitiques sur telle ou telle portion du squelette comme le résultat de causes extérieures, qui souvent nous échappent, sans doute parce qu'il est rare de pouvoir suivre d'un bout à l'autre l'évolution de l'affection. Ainsi nous avons vu souvent le rachitisme thoracique et crânien chez un assez grand nombre de sujets dont les jambes ne présentaient point d'incurvation; de même une déformation rachitique du bassin, assez marquée pour préoccuper l'accoucheur, a été trouvée chez des femmes qui ne présentaient pour ainsi dire pas d'autres signes de rachitisme, de sorte que ce serait une faute, à notre sens, d'admettre *a priori* qu'une femme possède un bassin bien conformé parce que ses membres inférieurs sont dans la rectitude.

De ce que nous venons de dire découle la nécessité de bien connaître, non seulement le *tableau d'ensemble* du rachitisme, qu'on a rarement l'occasion d'observer dans la pratique, mais surtout chacun des aspects sous lesquels se présentent ces diverses *localisations*.

Le rachitisme du *crâne* et de la face n'offre pas les mêmes conséquences

que celui du thorax et du bassin; mais ses lésions sont intéressantes à étudier en ce que leur existence, même quand elles ne sont pas accentuées, peut venir en aide au diagnostic des déformations portant sur d'autres points du squelette.

La persistance de la grande fontanelle jusqu'à trois ou quatre ans (Bouvier), alors que, dans le développement normal, elle doit être fermée à la fin de la seconde année, la lenteur des sutures à s'effacer, coexistant avec un épaississement des os sur leurs bords (W. Jenner), sont des faits qui expliquent la forme que prend le crâne dans le rachitisme de la première enfance.

Le cerveau, continuant à s'accroître, dilate progressivement son enveloppe osseuse, qui manque de résistance. Le crâne peut s'élargir dans tous ses diamètres, et l'on connaît le singulier aspect que donne à l'enfant un crâne volumineux surmontant une face amaigrie dont le squelette est peu développé. Ce contraste existe aussi dans l'hydrocéphalie; mais on ne saurait confondre ces deux maladies. Dans la première, l'intégrité du cerveau et même la précocité fréquente des fonctions de cet organe font que l'enfant comprend les questions, y répond nettement, s'il peut parler, et témoigne en tout cas son intelligence par la vivacité de son regard brillant et mobile; l'hydrocéphale, au contraire, est toujours morne et hébété. Mais les déformations du crâne peuvent être circonscrites dans certains cas à la région frontale; celle-ci forme une saillie uniforme surplombant les arcades sourcilières, ou présente deux saillies latérales qui ne sont que l'exagération des bosses frontales normales.

L'élargissement du diamètre transversal du crâne résulte du renversement des pariétaux en dehors et coïncide avec l'aplatissement de la voûte du crâne. Chez les tout jeunes enfants, qu'on laisse trop habituellement couchés sur le dos pendant la plus grande partie du jour et de la nuit, le ramollissement de l'occipital fait que celui-ci s'aplatit par la pression de la tête sur l'oreiller, en même temps qu'il s'amincit par places (amincissement mal expliqué d'ailleurs). Cette variété constitue le *cranio-tabes* décrit par Elsässer; la compression exercée sur la partie postérieure du cerveau et de l'isthme de l'encéphale par l'occipital ainsi déprimé a été invoquée sans preuves pour expliquer certains accidents nerveux convulsifs, le spasme glottique.

Les modifications du squelette de la face portent surtout sur les *mâchoires*. D'après Fleischmann, la courbe formée par le maxillaire inférieur devient polygonale au lieu de parabolique, avec renversement du bord alvéolaire en dedans, ce qui s'expliquerait par la compression latérale des masséters et la traction antéro-postérieure des muscles génio-glosses. Le maxillaire supérieur serait rétréci au niveau des insertions des apophyses zygomatiques et repoussé en avant à partir de ces deux points, tandis que son bord alvéolaire est rejeté en dehors en sens inverse de l'inférieur. Cette projection en avant de la partie antérieure résulterait de la pression exercée par la langue pendant la succion, très énergique chez les nouveau-nés. Ainsi s'expliquerait encore le creusement de la voûte palatine qui présente un enfoncement du côté des fosses nasales. Ces déformations des mâchoires ne se rencontrent certes pas fréquemment, du moins à un tel degré.

Le rachitisme des mâchoires, manifestation précoce de la maladie, serait une des causes des vices de la dentition.

Dès 1850, Trousseau et Lasègue ont signalé des troubles du côté de la *dentition des rachitiques*. Le retard dans la dentition est souvent le premier et le seul indice du rachitisme (d'Espine et Picot). Si les dents de la deuxième den-

[P. LE GENDRE.]

tition sont près de succéder aux premières dents, elles se présentent souvent crénelées, noires, fragiles, se détachant par écailles (Lannelongue).

Les lésions dentaires ont été à une époque plus récente l'objet d'études particulières. D'après Homes, les dents ont une forme plus carrée, plus épaisse. L'émail peut, au lieu d'aller en se perdant insensiblement du côté du collet, s'arrêter brusquement sous forme d'un bourrelet. Du côté du tranchant, le corps de la dent se termine par un bord convexe. L'émail est fort irrégulièrement disséminé, de sorte qu'en certains points de la surface de la dent apparaissent des creux, marqués surtout aux incisives, et que l'on désigne sous le nom d'*érosions*, parce qu'en effet ces lésions sont telles que pourraient les produire des acides forts rongeant la surface dentaire. Ces creux sont ou bien ponctués, constituant les érosions dites en « gâteau de miel », ou bien linéaires, formant des sillons que l'on trouve toujours superposés horizontalement, d'où leur nom d'érosions « en étages ou en escaliers », parce que la dent s'amincit par gradins de la base à l'extrémité. D'autres fois, ils présentent une surface plus étendue et forment des érosions « en nappe ». Enfin, la lésion portant sur l'extrémité libre des incisives peut y représenter une échancrure. Nicati affirme que les dents en escalier coïncident habituellement avec les déformations osseuses caractéristiques du rachitisme, et quelquefois avec la cataracte, soit zonulaire, soit totale, qui peut être, d'après cet auteur, d'origine rachitique [1]. Parrot a étudié aussi avec prédilection les lésions dentaires des rachitiques; il les invoquait à l'appui de sa doctrine, qui fait du rachitisme une manifestation de la syphilis héréditaire.

En résumé, les troubles que le rachitisme apporte à l'évolution physiologique du système dentaire peuvent consister, soit en ce que les premières dents apparaissent tardivement, du douzième au vingt-sixième mois pour les incisives inférieures médianes, au lieu de sortir du sixième au neuvième mois, comme à l'état normal, — soit en ce que des intervalles d'une durée excessive séparent l'apparition des autres dents de lait, — soit enfin en ce que les dents présentent un aspect anomal par suite d'une répartition vicieuse de leurs éléments constituants.

Venons aux caractères du *rachitisme thoracique*. C'est la plus fréquente peut-être et la plus frappante des localisations de la maladie; M. Lannelongue a bien décrit son aspect [2].

La tige osseuse qui soutient le thorax, la colonne vertébrale, n'est pas toujours atteinte dans sa conformation; lorsqu'elle l'est, on remarque une exagération de la courbure dorsale (cyphose). Il s'y ajoute habituellement une déviation latérale (scoliose) de la région dorsale, la convexité étant tournée à droite. Comme cela est de règle dans tous les cas d'incurvation du rachis, quelle qu'en soit la cause, des courbures de compensation en sens inverse apparaissent dans les régions cervicale et lombaire. — Simultanément se produit une rotation de la colonne autour de son axe, de sorte que les corps vertébraux se tournent vers la convexité latérale.

Ce mouvement de rotation du rachis entraînant l'appareil costal, il en résulte que les côtes, fortement infléchies au niveau de leur angle, sont saillantes en arrière du côté de la convexité latérale du rachis; c'est donc à leur angle et non au rachis que correspond le sommet de la bosse postérieure. Au contraire, du

[1] *Revue de médecine*, janvier 1879.
[2] Article Rachitisme, *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*, 1881.

côté opposé, l'angle postérieur des côtes tend à s'effacer, et le thorax est aplati. L'aspect inverse apparaît, quand on regarde le thorax en avant, une bosse antérieure étant constituée par l'incurvation brusque des arcs costaux du côté où ils sont redressés et aplatis en arrière. Ainsi le Polichinelle classique offre l'image du rachitisme thoracique.

Les omoplates peuvent être épaissies, leurs angles émoussés. On sait que le *chapelet* rachitique est constitué par une série de nodosités résultant du gonflement des extrémités antérieures des côtes; il existe fréquemment seul à l'exclusion des autres malformations thoraciques, il se rattache à la catégorie des nouures des membres. — Dans les cas les plus accentués, l'existence de deux gouttières verticales latérales correspondant à la partie moyenne des côtes, la saillie du sternum, aplati, raccourci, bombé en avant à l'union de ses pièces entre elles, légitime la comparaison de la poitrine rachitique avec le thorax des oiseaux et la carène des navires.

Un dernier caractère est le contraste entre la partie moyenne de la poitrine rétrécie sous l'influence de la pression atmosphérique et la dilatation en auvent de sa base, qui s'évase en s'appuyant sur les viscères abdominaux, sur un foie volumineux, sur des intestins habituellement dilatés et météorisés par des troubles digestifs.

Ce dernier signe, la dilatation de la base du thorax coïncidant avec un gros ventre, est un des traits atténués, mais fréquents, du rachitisme précoce.

La saillie du ventre ne s'explique pas seulement par le météorisme habituel des intestins, mais aussi par le refoulement des viscères que détermine la courbure en avant de la colonne lombaire.

Le *bassin rachitique* n'est pas moins important à connaître. Placé entre le tronc, qui pèse sur lui de tout son poids, et les membres inférieurs sur lesquels il s'appuie, le bassin est particulièrement exposé à subir les grandes déformations, sans compter que dans la position assise, ou dans le décubitus horizontal, il supporte infailliblement des pressions également très propres à altérer ses formes normales. Il reçoit enfin le contre-coup de l'arrêt du développement des os qui suit le rachitisme.

D'après Depaul, voici les traits généraux, en quelque sorte spécifiques, qui permettent de reconnaître le bassin vicié par le rachitisme. Le diamètre antéro-postérieur du détroit abdominal est toujours raccourci; les diamètres obliques ont ordinairement aussi diminué, mais non d'une manière constante; le diamètre transverse est le moins diminué de tous; les diamètres du détroit inférieur restent le plus souvent normaux. — Les crêtes iliaques sont plus rapprochées l'une de l'autre que les épines iliaques antéro-supérieures. — La hauteur totale du bassin est diminuée. La concavité du sacrum est amoindrie toujours, a parfois complètement disparu, ou même est remplacée par une convexité. Les branches de l'arcade pubienne sont notablement plus écartées que dans un bassin régulier. L'abaissement de l'angle sacro-vertébral diminue proportionnellement l'inclinaison du bassin en avant. Enfin son poids est moindre.

M. G. Léopold (de Leipzig) a publié, en 1880, deux mémoires très étudiés sur les divers genres de bassins rachitiques. Cet auteur distingue les bassins scolio-rachitiques et les cypho-scoliotiques. Dans les premiers, le détroit supérieur peut avoir une forme symétrique, lorsque le poids du corps porte également sur les membres inférieurs; le bassin offre alors souvent, par suite de la saillie faite en dedans au niveau de l'angle sacro-vertébral et du fond des cavités coty-

loïdes, l'aspect d'un tricorne ou d'un Y. Le bassin prend au contraire une forme asymétrique si le poids du corps porte surtout sur un côté; l'aplatissement du bassin existe du même côté que la déviation de la colonne lombaire. Au détroit inférieur, une modification inverse est observée, le bassin étant agrandi du côté de la scoliose lombaire et rétréci du côté opposé. — Dans le cas où le bassin rachitique est à la fois scoliotique et cyphotique, on observe, comme dans la cyphose ordinaire, la forme en entonnoir.

Les CONSÉQUENCES du rachitisme sont faciles à déduire des déformations qu'il laisse après lui, et sont naturellement proportionnelles à l'importance de celles-ci. Leur gravité dérive pourtant surtout de la région sur laquelle le rachitisme a laissé ses marques.

Ainsi le rachitisme du crâne n'a généralement pas d'influence nuisible sur le développement du cerveau, puisque cet organe est au contraire plus à l'aise dans une cavité agrandie. Hormis donc le cas où il existe un certain degré d'hydrocéphalie, les rachitiques sont d'une intelligence au moins égale à la moyenne; il n'est pas rare même de voir chez ces êtres chétifs et difformes des qualités intellectuelles assez brillantes pour justifier le dicton relatif à l'esprit des bossus.

Nous avons déjà dit que le rachitisme des maxillaires était une cause de perturbation dans l'évolution du système dentaire.

Les déformations thoraciques, lorsqu'elles atteignent une certaine gravité, sont certainement de mauvais augure pour l'avenir du sujet; car elles ont un retentissement inévitable sur le fonctionnement de l'*appareil cardio-pulmonaire*. Les poumons, aplatis latéralement, n'atteignent point le volume normal; ils sont d'inégales dimensions, comme toutes les parties de l'arbre aérien, comme les deux branches de l'artère pulmonaire.

Le cœur est, soit rapproché de la base du cou, soit dévié à droite du plan médian du corps; il est en général plus étroitement appliqué contre la paroi thoracique antérieure que chez les enfants sains. Aussi, chez certains sujets entachés de rachitisme thoracique, même peu accentué, les battements, devenus très visibles, et le soulèvement plus énergique de la région précordiale peuvent-ils faire croire à une hypertrophie cardiaque qui n'existe réellement pas. Il est vrai que, dans beaucoup de cas, le cœur, effectivement gêné dans sa locomotion, s'hypertrophie véritablement.

L'emphysème est fréquent chez les rachitiques; ils sont dyspnéiques et essoufflés au moindre effort. Les affections broncho-pulmonaires sont pour eux d'une gravité toute spéciale. La gêne de la circulation pulmonaire finit par retentir sur le cœur droit, qui se laisse dilater, et une coqueluche pourra être, chez certains rachitiques, le point de départ d'une asystolie mortelle.

Détail important au point de vue des phénomènes stéthoscopiques, la percussion, pratiquée au niveau du sommet de la gibbosité, donne un son mat, et le murmure vésiculaire est diminué, parce que le poumon est resserré dans la gouttière vertébrale rétrécie. Le côté opposé à la gibbosité est au contraire très sonore, et la respiration, plus active par suppléance, y prend le caractère puéril.

Le rachitisme du bassin est une des causes les plus importantes de dystocie.

Enfin, le rachitisme des membres est nuisible plus souvent au point de vue de l'esthétique qu'à celui de l'accomplissement des mouvements; cependant, la laxité des ligaments périarticulaires du bassin ou des membres a pu, dans quelques cas graves, rendre la démarche très mal assurée.

Il existe dans certains cas des troubles très particuliers de la motilité. Variot a présenté à la Société des hôpitaux (nov. 1897) trois frères rachitiques chez lesquels existait une démarche insolite caractérisée par un dandinement rappelant celui de la double luxation congénitale de la hanche; l'un d'eux avait eu une véritable paraplégie.

L'exagération de la saillie des genoux en dedans, résultant d'une extrême incurvation des tibias et des fémurs, constitue le genu valgum, c'est-à-dire une affection qui ne peut être guérie que par l'intervention chirurgicale.

Terminons cette énumération des conséquences du rachitisme en rappelant que, par suite de la fragilité des os, des *fractures* multiples peuvent se produire d'une façon presque spontanée, sous l'influence d'une violence même légère ou d'une simple contraction musculaire. On peut ainsi trouver plusieurs fractures sur le même os, et, la consolidation manquant parfois, il se développe des pseudarthroses capables d'entraver l'exercice de certains mouvements.

***Étiologie et pathogénie.*** — L'étude des causes du rachitisme a particulièrement préoccupé les auteurs les plus récents; elle soulève en effet des questions du plus haut intérêt. Car c'est, en définitive, par la découverte des causes qui l'engendrent qu'on peut seulement espérer prévenir et guérir une maladie générale et chronique.

Mais, avant d'entamer l'examen des diverses opinions en présence, ne convient-il pas de préciser ce qu'il faut entendre par les causes du rachitisme? — Nous ne connaissons point, dit M. Lannelongue, la cause immédiate qui agit sur l'organisme pour produire les lésions du rachitisme, nous ignorons la nature intime du trouble pathologique. L'étiologie se borne donc ici à l'étude des conditions favorables à l'évolution de la maladie.

Envisagé ainsi, l'examen des causes, qui ne sont que prédisposantes, comprend les questions d'âge, d'hérédité, de milieu.

L'*âge* du rachitisme, on le sait, est l'époque de la première dentition, non pas, comme le pensait J.-L. Petit, que celle-ci puisse être accusée d'engendrer la dystrophie osseuse; il est plus vraisemblable que l'affaiblissement progressif de la nutrition générale, résultant d'une alimentation vicieuse depuis la naissance, se fait sentir seulement à ce moment. On admet généralement aujourd'hui qu'il existe un rachitisme congénital et un rachitisme tardif n'apparaissant qu'à la croissance, bien qu'il faille révoquer en doute un certain nombre d'observations où la confusion a été faite entre le rachitisme et l'ostéomalacie. Mais, en définitive, c'est de six mois à trois ans qu'il faut surtout guetter l'apparition des accidents.

Quant à l'*hérédité*, les opinions des auteurs sont assez variables. Trousseau pensait que les enfants nés de parents rachitiques « ont plus de chances que d'autres de le devenir, parce que la maladie se développera plus facilement chez eux sous l'influence de causes occasionnelles ». Dugès était de cet avis. M. Gibert (du Havre) s'est encore prononcé en faveur de l'hérédité. Natalis Guillot a rejeté au contraire d'une façon absolue l'influence héréditaire.

Même divergence chez les pathologistes au sujet des relations à établir entre le rachitisme et la scrofule ou la tuberculose. Ainsi Rufz, J. Guérin et Trousseau ont admis non seulement la rareté de la coïncidence entre ces affections, mais ont voulu établir un véritable antagonisme. P. Broca, par contre, a dit

avoir trouvé chez tous les enfants morts de maladies chroniques les lésions du rachitisme latent.

Nous allons tout à l'heure discuter une opinion déjà mise en avant par Boërhaave, Van Swieten, Portal et Boyer, et défendue de nos jours avec une grande ardeur par Parrot; elle consiste à admettre « que le rachitisme est toujours une manifestation de la syphilis héréditaire, dont il constitue la dernière étape, manifestation qui peut d'ailleurs être isolée de tout autre accident de la syphilis secondaire ou tertiaire ». Disons de suite, avant de citer les arguments péremptoires, que M. Bouchard a objecté à cette manière de voir les critiques suivantes : « Si je considère, dit-il, que la syphilis est extrêmement fréquente chez les citadins aisés, tandis que le rachitisme est relativement rare chez leurs enfants, et qu'il est même rare chez ceux de leurs enfants qui présentent des signes notoires de syphilis héréditaire; si je considère, d'autre part, que le rachitisme est extrêmement fréquent chez les enfants des pauvres et plus particulièrement dans certaines régions dont la population est peu maltraitée par la syphilis, je serai tenté de conclure qu'il faut au moins à la syphilis une autre condition adjuvante, et que cette cause surajoutée doit être cherchée dans une alimentation vicieuse ».

Könen, dans un travail inspiré par Bollinger, a étudié la *répartition géographique* du rachitisme. C'est une maladie de l'hémisphère septentrional, et elle prédomine dans la zone tempérée; rare au sud de l'Équateur, elle n'existe pas en Australie. Sa fréquence serait inversement proportionnelle à la hauteur du pays au-dessus de la mer (Maffei). On observe surtout le rachitisme dans les bas quartiers bordant les fleuves des grandes villes : Könen cite Dusseldorf, Cologne, Bonn. Il n'a relevé aucune connexion topographique entre le rachitisme d'une part et la syphilis, la scrofule ou la malaria [1]. Les pays froids ou humides, les habitations insalubres, l'absence d'air et de lumière, les vices d'hygiène habituels aux classes pauvres et aux quartiers populeux, tout cela ne constitue qu'une réunion de conditions favorables. C'est par un certain genre d'alimentation, c'est par la dyspepsie gastro-intestinale qui en résulte, que se trouve engendré un trouble nutritif général; puis une ostéogénie imparfaite trahit le défaut de chaux et d'acide phosphorique dans les tissus d'ossification.

L'*alimentation vicieuse* peut être aussi bien un sevrage prématuré (J.-L. Petit) qu'un sevrage trop tardif (Zeviani). Dans le premier cas, on substitue au lait maternel une nourriture grossière que les organes digestifs, trop débiles, ne peuvent pas élaborer; la dyspepsie qui en résulte ajoute un élément de plus à cette inanition relative. Ce qui nourrit, ce n'est pas ce qu'on ingère, mais ce qu'on assimile, il ne faut pas l'oublier. Dans le second cas, le lait maternel n'augmentant pas en richesse et en qualité au fur et à mesure que les besoins de l'enfant s'accroissent, l'inanition, la banqueroute nutritive, ne tarde pas à apparaître, puisque les recettes ont cessé d'être égales aux dépenses.

Bien que Chossat, en privant les animaux de tout aliment contenant des sels calcaires, et que J. Guérin, en nourrissant uniquement de viande de jeunes chiens sevrés dès leur naissance, ne soient pas arrivés à produire une maladie expérimentale identique au rachitisme, il paraît certain que l'insuffisance de la chaux et des phosphates alimentaires est, en partie, cause du rachitisme. Heubner, E. Voit, A. Baginski [2] disent avoir constaté le rachitisme plus ou

[1] *Dissert. inaug.* Munch., 1886, et *Centralb. f. klin. Medic.*, 1887.
[2] Du Boys-Reymond's, *Archiv.*, 1881.

moins rapidement chez de jeunes chiens nourris exclusivement avec de la graisse et de la viande épuisée par l'eau bouillante.

M. Pommay (*Société de biologie*, 17 janvier 1891), en soumettant de jeunes oiseaux à une alimentation particulière (viande bouillie privée de ses sucs, pain écrasé dans du jaune d'œuf), a vu se développer des lésions des os du tronc, des membres et de la tête, et des fractures spontanées qui lui ont paru très analogues aux lésions du rachitisme.

Au point de vue de la richesse de l'alimentation en phosphates, il faut distinguer les phosphates ingérés des phosphates assimilés. Or, les recherches cliniques ont démontré que certaines conditions diminuent la solubilité du phosphate de chaux, activent sa précipitation, s'opposent à son absorption : ce sont l'insuffisante acidité du suc gastrique, l'excès d'alcalinité des sucs intestinaux, l'usage immodéré des sels de chaux en thérapeutique ; l'eau de chaux, le carbonate de chaux, dont on fait abus si souvent contre la diarrhée des nouveau-nés, seraient donc parfois plus nuisibles qu'utiles.

Il faut savoir que, suivant toute probabilité, à l'état physiologique, le phosphate de chaux utilisé par l'organisme n'est pas introduit en nature : la chaux pénètre d'un côté, sous forme de chlorure, de carbonate, ou alliée à un acide organique (citrate, tartrate, malate); l'acide phosphorique y entre à l'état de phosphate alcalin ou plutôt encore d'acide phospho-glycérique. Or, l'acide phospho-glycérique se produit dans le duodénum, d'après Beneke. Nous ingérons des graisses et des phosphates. L'acide phosphorique est mis en liberté par l'acide chlorhydrique du suc gastrique. L'émulsion et le dédoublement de la graisse par le ferment pancréatique donnent lieu à une production de glycérine qui se combine à l'état naissant avec l'acide phosphorique. L'acide phospho-glycérique ainsi formé, et absorbé dans le reste de l'intestin, se combine plus tard à la chaux dans l'intimité des tissus d'ossification.

Si cette théorie est vraie, ces actes chimiques successifs supposent l'intégrité de tout l'appareil digestif. Que l'acide lactique (qui a été trouvé en excès dans l'urine des rachitiques par Marchand, Lehmann, Gorup-Bezanez) vienne à prédominer dans le contenu stomacal, qu'il n'y ait plus d'alcalinité dans l'intestin par excès d'acides de fermentations ou par insuffisance de la sécrétion biliaire, voilà l'assimilation du phosphate de chaux entravée.

J. Teissier a démontré qu'un excès d'acide lactique dans l'économie augmentait la quantité des phosphates terreux dans les urines; cet acide empêche donc la fixation dans les cellules du phosphate de chaux, même déjà formé, en le redissolvant. Pour d'autres auteurs, l'acide à incriminer serait autre : formique, acétique, carbonique, oxalique. Nous rappelons que, parmi les symptômes de la période prémonitoire du rachitisme, la plupart des observateurs ont signalé l'acidité excessive des produits excrémentitiels, sueurs, matières fécales, etc. La clinique et la chimie sont donc ici d'accord pour témoigner que *le rachitisme doit être rattaché à la classe des perturbations nutritives par dyscrasie acide*, et ainsi se trouve expliquée l'absence de calcification des os rachitiques.

M. J. Babeau [1] pense que les déformations rachitiques peuvent être rapportées à deux modes d'élimination différents de la chaux. L'élimination en excès de la chaux *par les urines* correspond à une *désassimilation de la chaux* qui entre dans la constitution de la charpente osseuse. L'élimination *par les*

[1] Modes divers d'élimination de la chaux chez les rachitiques (*Acad. des Sciences*, mars 1898).

*fèces* correspond à un *défaut d'absorption de la chaux*. Il y aurait lieu de distinguer dans le rachitisme trois périodes : *a*, une période rachitisante, au cours de laquelle l'enfant élimine de la chaux en excès, soit par ses urines (rachitisme par désassimilation), soit par ses fèces (rachitisme par défaut d'absorption): *b*, cette déperdition aboutit au stade des déformations et des fractures spontanées; c'est la période du rachitisme constitué; *c*, à une troisième période, ni les fèces, ni les urines ne traduisent une déperdition anormale de chaux; les déformations seules restent comme indices de la période rachitique antérieure chez le sujet dont la nutrition est redevenue normale.

Toutefois, comme le fait remarquer M. Bouchard, l'absence de calcification n'est qu'un des termes de l'altération pathologique, et n'explique pas l'accroissement excessif des tissus d'ossification. Il resterait à savoir si cet accroissement dans la production des éléments histologiques est le premier stade des altérations rachitiques, ou si, peut-être, il n'est pas la conséquence du défaut de calcification, — auquel cas les éléments anatomiques, ne se trouvant pas emprisonnés dans leur enveloppe calcaire, pourraient librement poursuivre leur développement et leur évolution.

Lorsque Parrot, ayant repris les expériences de Tripier, et n'ayant pas mieux réussi que lui à rendre rachitiques de jeunes chiens en les nourrissant exclusivement de viande, conçut sa *Théorie de l'infection syphilitique* et chercha à l'étayer sur des preuves anatomo-pathologiques, il rencontra, nous l'avons dit, plus d'adversaires que de partisans [1]. En 1885, à l'occasion de la présentation que fit M. Lannelongue avec lui devant la Société de chirurgie de l'autopsie d'un enfant né de mère syphilitique chez lequel on trouvait simultanément des lésions viscérales syphilitiques caractéristiques dans les poumons, le foie, la rate et toutes les lésions osseuses du rachitisme, Cazin, Lucas-Championnière, Horteloup, Desprès, combattirent l'interprétation de Parrot.

De ces différents adversaires, Cazin, qui, par sa situation de chirurgien de l'hospice de Berck, était en position d'étudier complètement les lésions osseuses, a continué à réfuter les idées de Parrot dans un mémoire publié avec Iscovesco [2]. Il a dit que les lésions osseuses syphilitiques congénitales se divisent en trois variétés : tantôt les os sont plus denses, avec un périoste lisse et des ostéophytes sans structure caractéristique; tantôt on trouve l'atrophie gélatiniforme, avec décollements épiphysaires multiples donnant lieu à la pseudo-paralysie de Parrot; tantôt enfin on peut constater la formation du tissu spongoïde, avec décalcification, médullisation, vascularisation excessive. Or, les deux premières variétés n'ont rien de commun avec le rachitisme, la troisième se voit dans le rachitisme et dans la syphilis, mais dans d'autres cas aussi. Il y a lieu d'admettre un *pseudo-rachitis syphilitique* (thèse de J. Mencaut, Paris, 1889), mais le rachitisme est distinct de la syphilis. Telle a été la réfutation de la théorie de Parrot au point de vue anatomique.

Au point de vue clinique, les faits apportés à la Société clinique de Paris par Galliard (*France médicale*, 17 janvier 1886) et par Giraudeau (9 février 1886) sont catégoriques. Galliard a observé un mari et une femme qui, ayant engendré deux enfants, dont le premier, mal nourri, était devenu rachitique et le second bien soigné ne l'avait pas été, contractèrent ultérieurement la syphilis. Giraudeau a vu un mari et une femme, présentant l'un et l'autre des stigmates évidents

(1) *Gazette médicale de Paris*, 1874. — *Progrès médical*, 1881. — *Congrès de Londres*, 1881.
(2) *Archives de médecine*, 1887.

de rachitisme, contracter la syphilis; ils avaient engendré des enfants scrofuleux, mais non rachitiques.

Cependant, M. Gibert (du Havre) est encore tenant pour la théorie syphilitique, du moins dans un grand nombre de cas. Dans les conclusions d'un mémoire publié en 1888 (1), tout en déclarant que l'alimentation au sein est la seule qui donne à l'enfant une quantité considérable de phosphates, il dit que les bouillies faites, soit au pain (mie ou croûte), soit avec des farines diverses (froment, orge, avoine, pois, lentilles), contiennent une quantité suffisante de phosphates pour la solidité du squelette. Il ajoute que, quand l'alimentation du nouveau-né ne contient pas un chiffre suffisant de phosphates, elle produit l'ostéomalacie et non le rachitisme; à ses yeux, l'étiologie banale du rachitisme par l'alimentation est erronée; il tient pour vrai que dans un grand nombre de cas le rachitisme est une évolution de la syphilis héréditaire. Il soulève l'hypothèse de *races de rachitiques* engendrant des rachitiques. Toutefois, il avoue qu'un nombre important de cas de rachitisme échappent à la démonstration qu'ils sont d'origine syphilitique.

M. A. Fournier a réduit l'influence pathogénique de la syphilis aux limites suivantes : le rachitisme, dit-il, se rencontre chez les sujets hérédo-syphilitiques avec une fréquence qui ne permet pas de contester entre la syphilis et lui un rapport de cause à effet; mais, au lieu d'accepter que le rachitisme soit une émanation directe de la syphilis, le professeur de syphiligraphie croit plus admissible que le rachitisme est une conséquence banale de l'influence dyscrasique exercée par la syphilis sur l'ensemble de l'organisme et en particulier sur le système osseux (2). Charrin et Gley ont réussi à obtenir expérimentalement des races d'animaux rachitiques en soumettant les procréateurs à l'intoxication par des produits microbiens tuberculeux ou pyocyaniques (*Soc. de biol.*, février 1896).

Personnellement, nous nous rallions à l'opinion qui incrimine surtout les troubles digestifs de la dyscrasie acide. En faveur du rôle que peuvent jouer l'acide lactique et l'insuffisance calcaire, on peut invoquer des recherches expérimentales de Baginsky; celui-ci, en adjoignant l'acide lactique à l'alimentation des jeunes chiens et en excluant les sels de chaux, a vu se produire chez eux des altérations de structure des os analogues à celles du rachitisme. L'influence alimentaire a été interprétée d'une autre façon par Seligsohn : d'après lui, les sels calcaires étant absorbés à l'état de dissolution dans les peptones neutres, c'est une formation insuffisante de peptones ou une peptonisation vicieuse qui est la cause de l'absorption insuffisante des sels calcaires.

M. Comby, considérant que la dilatation de l'estomac est un état morbide qui crée une nutrition défectueuse et une auto-intoxication permanente, et ayant d'ailleurs constaté des signes de dilatation chez bon nombre de rachitiques, a cherché à établir entre l'ectasie gastrique et les altérations osseuses un rapport qui n'est pas à dédaigner (3). J'ai, pour ma part, étudié dans ma thèse la valeur de certaines lésions osseuses (épaississement noueux des articulations phalango-phalanginiennes des doigts, nodosités de Bouchard), au point de

(1) Quels rapports peuvent exister entre le rachitisme et la syphilis? Havre, 1888.

(2) Leçons sur la syphilis héréditaire tardive, 1886.

(3) Étiologie et prophylaxie du rachitisme. *Archives de médecine*, 1885. — Rachitisme et syphilis. *Progrès médical*, 1886. — Ostéomalacie, rachitisme et dilatation de l'estomac. *Soc. méd. des hôp.*, 11 mars 1887. Article RACHITISME, du *Traité de médecine infantile*, 1897.

vue du diagnostic de la dilatation de l'estomac, je ne répugnerais donc pas à admettre l'influence nocive de substances irritantes puisées dans le tube digestif sur la nutrition des tissus osseux. Mais je dois dire que la constatation même de la dilatation de l'estomac chez les enfants rachitiques n'est pas facile à faire, suivant le procédé adopté par M. Bouchard.

Ce procédé suppose de la part du malade une bonne volonté de se laisser percuter l'abdomen qui n'est pas l'apanage des enfants de dix-huit mois. J'ai souvent constaté la distension gazeuse de l'estomac ou du côlon, mais rarement le clapotage gastrique à jeun, qui seul est pathognomonique. En élargissant donc la formule de Comby, j'admets que les altérations osseuses puissent être engendrées par l'*auto-intoxication d'origine gastro-intestinale* avec ou sans dilatation permanente de l'estomac.

C'est également l'*intoxication* qu'a invoquée Kassowitz, qui a édifié une théorie pathogénique personnelle du rachitisme et aussi une thérapeutique. Pour Kassowitz, le processus anatomique des déformations osseuses est essentiellement une inflammation. Le médecin viennois constate dans les tissus d'ossification (périchondre, cartilage, périoste) au début l'accumulation des globules sanguins, la néoformation exagérée des vaisseaux, puis la prolifération irritative des éléments du cartilage et du tissu sous-périostique, enfin la production autour des vaisseaux néoformés d'un tissu indifférent impropre à l'ossification. Il voit là toutes les phases d'une inflammation chronique, qu'il compare à l'hépatite interstitielle, et il admet que c'est l'exagération des phénomènes fluxionnaires qui empêche la calcification des tissus. Kassowitz dit avoir produit expérimentalement les lésions du rachitisme en certains points du squelette, où il augmentait par une irritation artificielle l'activité circulatoire, l'hyperémie. Cette hyperhémie locale peut être produite par des poisons et des virus, dit Kassowitz, par le virus syphilitique comme par le phosphore, et nous allons voir tout à l'heure que c'est l'irritation fluxionnaire exercée par le phosphore sur les os qu'il prend comme base de sa thérapeutique. Si le rachitisme frappe les extrémités des os en voie d'accroissement, c'est qu'elles sont déjà le siège d'une hyperémie physiologique. Kassowitz admet encore d'autres causes irritantes : l'influence d'un air vicié, d'affections aiguës des voies respiratoires ou d'exanthèmes à complication broncho-pulmonaire (coqueluche, rougeole), opinion partagée par R. Lee (*Lancet*, 1888). Tous ces facteurs agiraient en amenant une altération chimique du sang et secondairement l'hyperémie excessive des tissus d'ossification.

M. Tedeschi (de Trieste) a émis l'opinion que le rachitisme est la conséquence d'une altération des centres nerveux, invoquant les symptômes nerveux, la symétrie des déformations et les heureux résultats qu'il a obtenus par la galvanisation de la moelle épinière (*Revue des mal. de l'enf.*, 1888).

La *théorie infectieuse* du rachitisme a été défendue par Volland, Hagenbach-Burckhardt, Chaumier, Viérordt, Mircoli, qui avait trouvé par les cultures des staphylocoques et des streptocoques dans les os rachitiques. Cet argument est considéré comme insuffisant par Hénoch, Marfan, qui rappelle la fréquence des infections à pyogènes chez les nourrissons atteints de gastro-entérite. Smaniotto Ettore, sans être trop affirmatif, admet que le rachitisme est dû le plus souvent à une localisation prédominante dans les os de toutes les infections ou auto-infections dont les enfants mal nourris, mal soignés, sont fréquemment atteints dans les premiers temps de la vie, surtout s'ils

sont congénitalement débilités (*Revue des mal. de l'enf.*, mars et avril 1897).

**Formes rares.** — En dehors du rachitisme commun, il convient de décrire brièvement certaines formes exceptionnelles : le rachitisme *intra-utérin*, *congénital*, le rachitisme *tardif* et le rachitisme *aigu* ou *hémorragique*.

M. Guéniot communiquait en 1883 à la Société de chirurgie un cas de rachitisme développé et guéri avant la naissance. Le nouveau-né présentait des déformations caractéristiques, notamment l'incurvation des tibias, mais son thorax était indemne, parce que la cage thoracique n'avait pas eu de mouvements à accomplir *in utero*. — Le rachitisme INTRA-UTÉRIN paraît prouvé par l'existence de lésions du squelette chez certains nouveau-nés [1]. Ferro et Kassowitz ont vu (*Soc. des méd. de Vienne*, 1885) un enfant venu au monde avec des fractures multiples, des pseudarthroses et de l'ostéoporose, un autre avec les os des membres en état d'incurvation rachitique, des craquements articulaires, une largeur excessive des fontanelles.

Toutefois, les auteurs ne sont pas unanimes sur l'existence du processus rachitique intra-utérin. Les lésions s'expliqueraient par une *achondroplastie*, une *ostéogénèse anormale* (Porak). Ce dernier a publié un cas où un nouveau-né ayant le crâne non ossifié, les membres tordus, les os cassant au moindre effort, ne présentait comme lésion qu'un processus de résorption osseuse intense différant du processus rachitique [2].

Kassowitz déclare que le rachitisme est fréquemment CONGÉNITAL. Unruh et Schwartz veulent qu'il le soit toujours ; ce dernier aurait constaté des lésions costales et crâniennes chez 75 pour 100 des nouveau-nés à la clinique de Vienne ; d'après lui, ce sont surtout les mères très jeunes et les mères fatiguées qui mettent au monde des rachitiques ; ceux-ci se voient en grande proportion parmi les enfants nés prématurément. Schwartz conseille comme prophylaxie de surveiller très attentivement la santé de la mère pendant la grossesse.

Quant au rachitisme TARDIF, les exemples n'en sont pas nombreux ; on en a publié cependant plusieurs dans ces dernières années (H. Clutton, Pitts, Kassowitz, Weinlechner). C'est de 8 à 12 ans que les altérations osseuses se sont alors montrées, plusieurs fois après une maladie aiguë comme la rougeole. Clément Lucas a notamment constaté chez plusieurs adolescents l'apparition d'altérations du squelette, scoliose, pied plat valgus, en même temps que des signes d'anémie et de l'albuminurie sans oligurie ni anasarque ; il a incriminé l'onanisme comme facteur de ce rachitisme de la puberté (*British Medic. Journal*, 1884). M. Kirmisson considère certaines scolioses des adolescents comme une manifestation tardive du rachitisme vertébral (*Revue d'orthopédie*, 1890).

On a beaucoup discuté l'existence du rachitisme AIGU. A vrai dire, les observations qui ont été publiées sous cette rubrique paraissent se rapporter plutôt, quand on les analyse, soit à l'ostéo-myélite ou à l'ostéo-périostite, soit à du purpura avec hémorragies sous-périostiques. Ainsi, dans les faits de Barlow (*Med. Chir. trans.*, 1883), on voit un enfant pâle, anémique, nourri artificiellement, à gros ventre, avec sternum projeté en avant, chapelet costal, épiphyses des os des membres tuméfiées, ayant eu seulement sa première dent à 12 mois, mais ayant marché à 13 mois, qui à 15 mois cesse de remuer : les diaphyses des

(1) J. STORP. *Rachitisme intra-utérin. Dissert. inaug.*, Königsberg, 1887.
(2) PORAK et DURANTE. *Soc. de méd. et de chir. pratiques*, 1894.

radius et des tibias se gonflent, les membres se trouvent déformés, cylindriques, l'immobilité des membres est liée à la douleur : c'est de la pseudo-paralysie, mais l'enfant n'est pas syphilitique. Le diagnostic porté est celui d'épanchement sanguin sous-périostique par *scorbut infantile* surajouté au rachitisme : on applique sur les membres des compresses humides, l'enfant est soumis à l'usage exclusif du laitage, du jus de limon et d'orange; il s'améliore rapidement. Ce diagnostic paraît à Barlow corroboré par l'autopsie qu'il fit dans un autre cas semblable où l'on a trouvé du purpura intestinal, l'infiltration sanguine des follicules clos et des plaques de Peyer, et le périoste des tibias et des fémurs décollé par un exsudat hémorragique. Herbert Page rapporte un cas analogue où l'existence de l'infiltration sanguine sous-périostée sans réaction phlegmasique fut prouvée par des incisions (*Med. Chir. trans.*, 1885).

Les faits de ce genre ont été étudiés sous les noms divers de *scorbut des rachitiques*, *rachitisme hémorragique*, *maladie de Barlow* (1). Ils paraissent imputables à des infections secondaires hémorragipares survenant au cours du rachitisme.

Il ne faudrait pas nier absolument la possibilité d'un rachitisme à évolution aiguë ou tout au moins à début rapide. Un observateur éminent, West, cite des cas de gonflements périostiques aigus chez plusieurs enfants d'une même famille et les attribue au rachitisme.

L. Fuerst (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1882) publie le cas suivant comme un exemple de rachitisme à début aigu : une enfant de 2 ans, sans antécédents syphilitiques, ni scrofuleux, mais dont le père a été rachitique, élevée jusqu'à 6 mois avec du lait de vache, de chèvre, et du cacao, puis avec de la soupe et des panades, a de la diarrhée verte et des sueurs profuses. Ses dents ne commencent à pousser qu'après la première année. Puis elle a des accès de spasme glottique jusqu'à 20 par jour. Les épiphyses se gonflent et deviennent douloureuses. Au bout de quelques mois surviennent une tuméfaction en masse des membres inférieurs avec peau tendue, luisante, des douleurs et des cris au moindre attouchement; l'apparence est celle d'une ostéo-myélite avec périostite diffuse; il y a immobilité à cause de la douleur, et fièvre; l'avant-bras droit présente les mêmes phénomènes. Puis, peu à peu, douleur et rougeur, tuméfaction se dissipent, mais laissent à leur suite les déformations des épiphyses caractéristiques du rachitisme et à peu près indolentes. Henoch (de Berlin) est de ceux qui nient le rachitisme aigu.

***Traitement.*** — On a considéré le *phosphore* comme le médicament le plus rationnel à opposer au rachitisme. Déjà Trousseau l'avait préconisé; il faisait prendre aux petits rachitiques le mélange suivant sur tartines de pain :

| | |
|---|---|
| Phosphore. . . . . . . . . . . . . . . . | 0,01 centigramme |
| Iodure de potassium. . . . . . . . . . . | 0,15 — |
| Bromure de potassium. . . . . . . . . . | 0,50 — |
| Chlorure de sodium. . . . . . . . . . . | 5 grammes |
| Beurre très frais. . . . . . . . . . . . . | 300 — |

De notre temps, Kassowitz lui a attribué une propriété spécifique. Dans ses recherches sur l'anatomie pathologique du rachitisme, répétant des expériences de P. Wegner, il avait remarqué que l'administration du *phosphore* aux animaux

(1) Cf. Heubner, Northrup, Marfan.

exerçait à doses minimes une modification particulière de la circulation dans le tissu ostéogène au niveau des cartilages de conjugaison : ce tissu devenait beaucoup moins vasculaire, formait une couche plus compacte. Au contraire, à doses plus élevées, Kassowitz voyait la vascularité augmenter et le processus nutritif s'accélérer au point d'amener la fonte du cartilage et de l'os. A doses plus fortes encore, il est arrivé à provoquer le décollement des épiphyses. D'autre part, comme ses recherches anatomiques et pathogéniques l'avaient conduit à considérer le processus du rachitisme comme lié à une hyperémie chronique des extrémités des os, Kassowitz conçut l'espérance de combattre efficacement le rachitisme en utilisant la propriété ischémiante des petites doses de phosphore; telle paraît du moins avoir été la filiation de ses idées. En 1884 (*Berlin. Klin. Woch.*) il annonçait avoir traité 560 rachitiques par une dose quotidienne de 1 demi-milligramme de phosphore en solution ou émulsion huileuse. Au bout de quelques semaines, il avait obtenu chez la plupart de ses malades le durcissement des os ramollis du crâne, le rétrécissement des fontanelles, l'amélioration des fonctions des membres. A la cinquante-sixième Réunion des médecins allemands, Ehrenhaus, Biedert, Bissel émirent des doutes au sujet de l'efficacité réelle de ce traitement et des craintes relativement aux inconvénients qu'il pourrait avoir.

Cependant, l'expérimentation fut poursuivie en Allemagne sur une grande échelle. En avril et mai 1885, à la Société des médecins de Vienne, Genser, Eisenschitz se déclaraient partisans du traitement de Kassowitz; Hryntschack et Monti se posaient en adversaires. Kassowitz, à ce moment, disait avoir réuni 1224 observations personnelles et, en y joignant celles de ses imitateurs (Hagenbach, Bohn, Heubner, Biedert, Wagner, Schmidt, etc.), 1600 cas, dont la plus grande partie étaient des succès. Il concluait que le phosphore était aussi utile dans le rachitisme que le mercure dans la syphilis. La formule de Kassowitz est la suivante :

| | |
|---|---|
| Phosphore. . . . . . . . . . . . . . . . | 0,01 centigramme |

Faire dissoudre dans

| | |
|---|---|
| Huile d'amandes douces. . . . . . . . . | 10 grammes |

Ajoutez

| | |
|---|---|
| Poudre de gomme arabique. . . . . . . | 5 — |
| Sirop simple. . . . . . . . . . . . . . . . | 5 — |
| Eau distillée. . . . . . . . . . . . . . . . | 80 — |

On donne par jour 1 à 4 cuillerées à café de cette mixture, soit 1/2 à 2 milligrammes de phosphore suivant l'âge des enfants.

Hagenbach attribuait surtout au phosphore une vertu spécifique contre les convulsions et le spasme laryngé qui surviennent chez quelques rachitiques. Schwechen, Baginski, Klein nièrent cette spécificité. Parmi les partisans, Boas ne dissimula pas qu'une fois il avait observé une périostite suppurée du maxillaire inférieur à la suite de l'emploi du phosphore; il est vrai que les parents avaient pris sur eux de doubler la dose.

En France, M. Comby a fait connaître [1] les résultats qu'il a obtenus par le traitement de Kassowitz.

[1] Société médicale des hôpitaux, 9 mars 1888.

Sur 40 cas traités par le phosphore, il avait constaté 21 améliorations, 18 états stationnaires, 1 aggravation. Sur 40 autres rachitiques traités par les bains salés, le phosphate de chaux et l'huile de foie de morue, il comptait 2 guérisons, 34 améliorations, 4 états stationnaires.

On ne saurait donc, en présence des résultats contradictoires cités par les divers expérimentateurs, décider définitivement si l'administration du phosphore dissous dans l'huile est une bonne médication [1]. On peut l'essayer, à ce qu'il me semble, sans scrupule dans les cas graves, intenses, si le tube digestif le permet. C'est ce que j'ai fait pour ma part plusieurs fois, toujours sans inconvénient, mais sans bénéfice manifeste.

On a conseillé le chlorhydrate d'ammoniaque associé au bicarbonate de soude comme propre à diminuer l'élimination de l'acide phosphorique par l'urine, en augmentant le taux de l'urée et le volume de l'urine (Gabriel Guizol, *Urologie du rachitisme*, thèse de Toulouse, 1897).

En Italie, M. Tedeschi a proposé et mis en pratique (avec succès, paraît-il) la galvanisation de la colonne vertébrale. Cette méthode a été adoptée par M. Bonadei (de Crémone) et par M. Sagretti Claudio, qui donne des bains électriques.

Mais c'est à l'*hygiène alimentaire et générale* qu'il faut surtout demander les indications prophylactiques et thérapeutiques qui peuvent être ainsi formulées.

Déconseiller le mariage aux femmes trop jeunes, surtout si le mari est lui-même trop jeune ou fatigué, et principalement si l'un ou l'autre a eu du rachitisme dans son enfance.

Surveiller avec attention la santé de la femme enceinte, surtout au point de vue de l'alimentation et de l'hygiène respiratoire.

Conseiller avec insistance l'allaitement exclusif jusqu'à dix mois au moins et sa prolongation comme base d'alimentation au delà de douze, et empêcher la mère ou la nourrice de gaver l'enfant à tort et à travers.

Surveiller avec un soin méticuleux l'état des fonctions digestives chez les enfants, suivant les règles générales de l'hygiène infantile; s'opposer à la fois à un sevrage prématuré et à un sevrage tardif, ou instantané.

La diététique du rachitisme doit s'inspirer des considérations suivantes. Chez le rachitique, le tissu osseux contient moins de chaux et trop d'acides.

Or, le lait est riche en chaux, il en contient $0^{gr},80$ par litre. Lorsque 600 à 800 grammes de lait sont consommés par jour en 6 fois, il y a $0^{gr},55$ de chaux ingérée, et $0^{gr},54$ de chaux fixée dans le squelette. Le calcul est facile : le poids du squelette est de 167 grammes par kilogramme de poids du corps et la chaux représente 115 grammes pour 1000 du squelette. — Vous pourrez augmenter l'apport de chaux, il n'y aura pas plus de chaux fixée. Mais, si vous diminuez l'apport, vous diminuez la chaux fixée. Or, on diminue l'apport de chaux, soit en diminuant la quantité du lait, soit en donnant un lait trop vieux ou trop gras, ou un lait pauvre en chaux, soit en substituant au lait la farine la pomme de terre, le bouillon.

En obligeant les aliments calcaires à se digérer dans l'intestin, on amène la précipitation de la chaux et son évacuation par les selles; or, les farineux sont digérés par le suc pancréatique.

[1] Tedeschi, *Der Kinderazt*, 1890. — Mandelstamm, *Deutsch. medic. Zeit.*, 1890. — Chabanoff, Troisième congrès des médecins russes. Saint-Pétersbourg.

En outre, la fixation de la chaux dans le tissu osseux peut être entravée par les aeides puisés dans le tube digestif. Or, chez les enfants rachitiques, le gros ventre est d'ordinaire l'indiee d'une dilatation, soit de l'estomae, eomme l'a pensé Comby, soit plus habituellement de l'intestin; chez eux, il y a de l'aeide lactique en exeès permanent dans le tube digestif : trop de lait entraîne la présenee de trop de suere, le lait sueré et la farine aboutissent à la produetion d'acide lactique.

Le *régime pour prévenir le rachitisme* doit se proposer d'abord d'empêcher les troubles dyspeptiques. Pour eela, il faut régler la laetation de façon que le lait soit donné à des heures régulières, assez espaeées, mais pas trop; que la quantité à chaque fois soit suffisante, mais non excessive; que le lait ne soit pas aigri, ni trop gras. Au besoin, il faudra l'alealiniser légèrement, soit avec la soude, soit avee la ehaux. On devra surveiller la nourriee et analyser son lait; s'il est trop pauvre et insuffisant, on ajouterait au besoin du lait de vaehe dilué, éerémé; on a proposé le lait de chienne, dont la composition se rapproehe beaueoup de eelle du lait humain.

Le moment du sevrage venu, on donnera le plus tard possible et le moins possible les aliments qui sont digérés par l'intestin. Mais on commeneera par les œufs, les bouillons, les farines de eéréales germées.

Tout en réprimant les manifestations diarrhéiques et lientériques, on ne doit pas prolonger l'emploi des préparations de chaux, s'il y a lieu d'y reeourir.

Le raehitisme une fois confirmé, il ne faut pas oublier que le danger prineipal réside dans les déformations résultant de eauses extérieures. L'enfant ne doit pas être stimulé à mareher, dans la période où ses jambes flexibles s'ineurveraient graduellement sous son poids; la mère ne doit pas non plus le porter pendant de longues heures assis sur ses bras, ni le laisser eontinuellement eouehé dans la même position, mais doit le manier avee les plus grandes précautions et le protéger autant que possible eontre toute pression prolongée sur un point queleonque de son eorps. On gagnera ainsi, sans trop d'eneombre et avee un minimum de déformations, l'époque de la eonsolidation des os.

Quand l'enfant raehitique est plus âgé, l'alimentation qui lui convient eomprend le lait, les œufs, le poisson bouilli, les farines d'orge, d'avoine, la purée de haricots (Desprès), tous aliments riehes en phosphates. Plus tard, on peut essayer l'usage modéré de l'huile de foie de morue, des graisses animales, mais il faut s'assurer qu'elles sont bien digérées. Marfan a proposé la formule suivante pour assoeier l'huile de foie de morue au phosphate de ehaux :

| | | |
|---|---|---|
| Huile de foie de morue . . . . . . . . . . . . . | 500 | grammes |
| Sirop de lacto-phosphate de chaux . . . . . . . | 350 | — |
| Solution de lacto-phosphate . . . . . . . . . . . | 150 | — |
| Alcoolature de zestes de citron . . . . . . . . . | 20 | — |
| Gomme adragante . . . . . . . . . . . . . . . . . | 5 | — |

Les préparations d'iodure de fer et iodo-tanniques, la noix vomique et la gentiane, avec de petites doses de sels de ehaux, eompléteront la thérapeutique, et, pour les raisons énumérées plus haut, nous préférons le ehlorhydro-phosphate en solution au laeto-phosphate de ehaux. Mon maître, M. J. Simon, considère même qu'il suffit de saupoudrer les aliments de phosphate de ehaux en poudre, qui deviendra soluble dans le sue gastrique. Les tâtonnements sont nécessaires au point de vue du régime alimentaire eomme de l'administration

des médicaments, suivant l'âge et les susceptibilités du sujet : la seule règle générale vraiment indispensable qu'on puisse donner est d'avoir toujours comme objectif principal de maintenir le bon état des voies digestives.

On ne négligera pas les bains salés, les frictions alcooliques, l'exposition à la brise marine et à la radiation solaire.

Les sanatoriums maritimes destinés aux rachitiques sont nombreux en Italie; il existe également dans ce pays, à Milan, Crémone, etc., des instituts pour les rachitiques, « dans lesquels non seulement on traite les déformations rachitiques par la gymnastique, l'hydrothérapie, l'électrothérapie, mais encore on donne aux enfants difformes et estropiés l'instruction et l'éducation qu'ils trouveraient difficilement ailleurs » (Comby).

On pourra beaucoup améliorer plusieurs déformations rachitiques par une gymnastique méthodique [1], combinée à l'usage des bains d'air comprimé et des autres pratiques d'aérothérapie, de l'hydrothérapie, de l'électricité sous forme de courants continus. D'autres déformations sont justiciables de la chirurgie et de l'orthopédie.

## II

## OSTÉOMALACIE

On donne le nom d'*ostéomalacie* à un état pathologique qui consiste en un trouble de la nutrition du tissu osseux aboutissant à la décalcification et au ramollissement des os.

Toutefois, le nom d'ostéomalacie a servi d'étiquette à des ramollissements osseux de divers ordres. Ainsi, quelques auteurs ont décrit comme ostéomalacie des cas où le cancer, la syphilis, avaient ramolli les os. Hanot et Gastou (*Soc. méd. des hôp.*, 1895) ont rapporté un cas où le tableau clinique de l'ostéomalacie avait été observé chez une femme à l'autopsie de laquelle on rencontra dans les os, comme dans le foie, des noyaux d'épithélioma tubulé. Nous n'aurons pas en vue dans cet article des faits de ce genre.

L'ostéomalacie ne frappe que l'adulte et le vieillard; elle est distincte du rachitisme, qui ne frappe que la première ou la seconde enfance, par ce fait que dans le rachitisme il y a déviation du processus formateur du squelette, tandis que dans l'ostéomalacie il y a destruction des os déjà formés.

L'ostéomalacie a été anciennement connue comme une curiosité. L'Arabe Salith, qui, d'après le récit d'Aboul-Feda, historien de Mahomet (cité par Reiske, *Opusc. med. ex monumentis Arabum*, 1766), « n'avait d'os ni au cou, ni aux mains, et dont on pouvait plier les autres os comme un vêtement, depuis les pieds jusqu'aux clavicules »; cet habitant de Paris, au IX^e siècle, qui, au dire du moine chroniqueur Abbon, « ayant été d'une taille très élevée, devint, avant de mourir, plus petit qu'un nain » (Portal [2]); Bernarde d'Armagnac, observée par Duverney, dont l'observation a été publiée par Lambert dans le *Mercure galant* de 1700, et la femme Supiot, dont l'histoire a été racontée par Morand,

(1) Écoles pour les rachitiques à Turin (D^r Gamba, 1872) et à Milan (D^r Pini, 1875). — E. Vallin, *Revue d'hygiène*, déc. 1880-nov. 1881.

(2) Portal, *Obs. sur le rachitisme*, etc. Paris, 1797.

ont émerveillé leur temps comme des phénomènes par la flexibilité, la fragilité ou la déformation de leurs os, puisque les historiens ont conservé leurs noms.

Quand Glisson a étudié le rachitisme, il l'a confondu avec l'ostéomalacie, et cette erreur a été partagée par d'autres observateurs plus modernes; c'est à Levacher de la Feutrie, Lobstein et Virchow que revient le mérite d'avoir montré par la clinique et par l'anatomie pathologique les différences qui séparent ces deux maladies du squelette.

La tendance actuelle est de ne voir dans l'ostéomalacie qu'un syndrome pouvant dépendre de causes diverses.

***Étiologie.*** — L'étiologie de cette maladie met en lumière des causes prédisposantes très spéciales : le sexe féminin et la grossesse en première ligne, la sénilité d'autre part.

Si la première enfance paraît indemne, on en a publié des cas dans la seconde enfance; la maladie a été vue chez des vierges et chez des filles non encore réglées.

M. Bouchard distingue, au point de vue pathogénique, l'ostéomalacie *gravidique*, et la *non gravidique*, celle de l'adulte et du vieillard, l'ostéomalacie de décroissance ou *sénile*.

On peut dire que l'ostéomalacie est rare dans ses formes complètes et saisissantes, mais en réalité elle n'est pas très rare dans ses formes ébauchées.

L'ostéomalacie de la grossesse peut être considérée comme une transition entre le rachitisme et l'ostéomalacie de décroissance, car la grossesse est un état dans lequel la présence d'un organisme surajouté comme un parasite, le fœtus, exige pour sa croissance la soustraction à l'organisme maternel des matériaux nécessaires au développement de son squelette; si la mère n'est pas dans les conditions physiologiques ou hygiéniques convenables, ce sont ses tissus qui fourniront les substances chimiques indispensables à l'embryon.

La fréquence toute spéciale de l'ostéomalacie chez la femme, dans les formes typiques, du moins, est évidente d'après les statistiques. La proportion des femmes aux hommes est de 20 à 1 (Marjolin), de 13 contre 3 (Gaspari), de 43 à 6 (Collineau), de 3 à 1 (Bouley), de 120 à 11 (Litzmann).

Chez la femme, c'est la période génitale qui crée une prédisposition, puisque les limites extrêmes comme âge ont été 20 et 50 ans. Les trois quarts des femmes ostéomalaciques avaient eu des grossesses, et, dans la moitié des cas, c'est pendant la grossesse que la maladie a commencé. Après la grossesse, l'allaitement trop prolongé ou des allaitements multiples peuvent être considérés comme des influences étiologiques complémentaires. La grossesse, pense Bouley, apporte déjà une perturbation à la nutrition en soustrayant au squelette, particulièrement à celui du bassin, une quantité plus ou moins grande de sels minéraux. L'allaitement survenant chez une femme dont le squelette est déjà appauvri ne peut qu'aggraver les lésions, puisque en neuf mois un nourrisson a besoin d'environ 70 grammes de phosphate de chaux. Si la femme ne peut trouver dans son alimentation cette quantité de sel calcaire, elle l'emprunte à son squelette, mais la sécrétion lactée n'en souffre pas (Thèse de Paris, 1874).

Fehling, Hofmeïer sont enclins à voir dans l'ostéomalacie une tropho-névrose réflexe dont le point de départ serait dans les ovaires. Eisenhart attribue aussi l'ostéomalacie à une suractivité des ovaires. On a tort, pense-t-il, d'attribuer

cette maladie à des grossesses répétées; la vérité serait, au contraire, que les femmes ostéomalaciques sont prédisposées aux grossesses fréquentes. Suivant cet auteur, les ovaires exercent, par l'intermédiaire du système nerveux, une action modificatrice sur les oxydations et autres phénomènes chimiques qui se passent dans l'organisme. Le sang devient non seulement moins riche en hémoglobine, mais moins alcalin; un sang ainsi modifié peut agir comme dissolvant sur les sels calcaires des os (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1891).

En dehors des circonstances liées à un des actes de la génération, on a signalé et il est logique d'admettre des influences d'ordre hygiénique, qui se retrouvent dans les cas d'ostéomalacie non gravidique, à savoir l'habitation dans un lieu humide, l'usage d'eaux de boisson contenant trop peu d'éléments calcaires. Or, ces conditions paraissent se trouver réalisées dans quelques contrées d'Allemagne (Provinces Rhénanes, Forêt-Noire), dans les Flandres, la Hongrie, l'Angleterre et dans certaines plaines de la Lombardie. L'ostéomalacie est endémique dans la région de Bâle (Fehling) et rare dans les autres parties de la Suisse. Gelpke (Thèse de Bâle, 1891) fait remarquer que l'ostéomalacie puerpérale, relativement fréquente en Allemagne et en Suisse, est rare en France et en Angleterre, tandis que l'ostéomalacie non puerpérale est très rare en Allemagne et a été surtout vue en France.

La pauvreté des eaux en sels de chaux ne peut être invoquée dans tous les cas; Gelpke ne l'a pas constatée dans la vallée d'Ergolz, où il a réuni 19 cas d'ostéomalacie.

L'affection ne se produisant que chez les herbivores, on a incriminé chez l'homme le manque de viande; mais on a rencontré beaucoup de cas chez des gens pouvant très bien se nourrir.

***Anatomie pathologique.*** — Les deux caractères fondamentaux de l'os malacique sont le ramollissement et la fragilité. La fragilité précède, en général, le ramollissement, et Kilian avait admis, par suite, deux formes : *osteomalacia fracturosa* ou *fragilis* et *O. flexibilis* ou *cerea*; ce sont seulement des degrés dans l'affection (Bouley). L'os ramolli est facilement coupé au scalpel, les membres peuvent se plier comme du caoutchouc. La fragilité des os malaciques doit être distinguée de l'état décrit par Lobstein, dès 1833, sous le nom d'*ostéopsatyrose*, et dont Moreau, dans une thèse récente sur la *fragilité constitutionnelle des os* (Paris, 1894), fait une affection d'origine nerveuse, comparable à la dystrophie musculaire progressive d'Erb : dans la fragilité constitutionnelle, les os fracturés se consolident promptement et facilement; les fractures de l'ostéomalacie aboutissent presque fatalement à la pseudarthrose.

En outre, il y a atrophie de la diaphyse des os, tandis que les épiphyses s'hypertrophient. Le crâne s'épaissit, ainsi que le maxillaire inférieur. Les phalangettes hypertrophiées donnent les doigts en battant de cloche, mais l'hypertrophie peut porter seulement sur les parties molles (Bouley). L'os malacique flexible est d'un brun sale; celui qui est à la période de fragilité est, en général, d'une blancheur remarquable. Le poids spécifique est diminué; Weidmann dit que les os sont légers comme du carton.

Macroscopiquement, on constate la disparition des travées osseuses, l'élargissement des cavités médullaires et la formation de cavités kystiques, la fonte de la substance osseuse que remplace une sorte de bouillie de coloration variable. La moelle est tantôt rouge-brun, comparable par sa consistance à la pulpe splé-

nique (*ost. rubra*, de Solly), tantôt blanche ou jaunâtre (*ost. flava*). Dans le premier cas, il y a hyperémie, allant jusqu'à l'extravasation sanguine; dans le second, surcharge graisseuse. On peut voir aussi une coloration grisâtre.

Il y a des lésions constantes du périoste, qui est en général épaissi, tantôt peu, tantôt fort adhérent, parfois atrophié. On a signalé une forme spéciale, caractérisée par une dégénérescence kystique de tout le squelette (Engel [1], Albertin [2]).

L'étude histologique de l'ostéomalacie a donné lieu à d'importants travaux, depuis Kilian, qui fut frappé seulement de la ressemblance de l'os malacique avec l'os normal décalcifié, et pensa que la maladie consistait uniquement en une résorption de la partie calcaire. Rindfleisch, Cornil et Ranvier, Ziegler, Ribbert dans un premier travail, complétèrent cette description sans la modifier. Leurs travaux se résument ainsi : Dans l'ostéomalacie, il n'y a pas seulement raréfaction du tissu osseux par agrandissement des espaces médullaires, comme dans l'ostéoporose, le ramollissement est lié à la décalcification de l'os. Celle-ci gagne de proche en proche les lamelles osseuses, en prenant comme point de départ les espaces médullaires et les canaux de Havers, dont on retrouve la lumière au centre des espaces décalcifiés, soit que ceux-ci soient simplement représentés par une substance osseuse privée de sels de chaux, comme l'ont décrite Rindfleisch, Cornil et Ranvier, Ziegler, et comme l'a vue Meslay dans deux cas, soit que ces espaces se trouvent transformés en tissu fibrillaire, comme l'indique Gelpke, comme le décrit Pilliet et comme Meslay l'a vu sur une fillette.

Pour d'autres auteurs, la décalcification, non discutable d'ailleurs, ne représente pas tout le processus ostéomalacique. A la résorption s'ajoute l'apposition vicieuse calcaire, c'est-à-dire un processus de néoformation amenant la condensation du tissu, la substance néoformée se distinguant de l'os normal par sa composition plus homogène et non aussi typiquement lamellaire, par le volume de ses corpuscules osseux parfaitement bien formés. Depuis, Mommsen (*Wirch. Arch.*, 1877), Cohnheim, Pommier, Ribbert dans un second travail, Recklinghausen ont défendu cette idée. Enfin il existe des observations où, anatomiquement, l'ostéomalacie répond à un processus irritatif spécial, une sorte d'ostéite raréfiante chronique, qui rappelle en tous points ce qui se passe au début de la vie, lors de la résorption modelante des os. Idée déjà exprimée par Mommsen, à laquelle se rattache M. Pilliet et qu'admet M. Meslay d'après l'examen histologique d'un des faits qu'il a publiés.

L'osséine, qui constitue la substance fondamentale des lamelles osseuses, subit, quand elle a été décalcifiée, des altérations physiques et chimiques; elle prend une transparence hyaline et une apparence fibrillaire; elle ne peut plus être transformée en gélatine par la coction. Une substance anomale se substituerait même à l'osséine, puisque les urines contiendraient une substance collagène, suivant Bence Jones et Kühne. Virchow a trouvé dans l'os malacique le corps albuminoïde spécial, l'albumose, que Bence Jones avait signalé dans l'urine; il le regarde comme un produit d'oxydation de l'albumine.

Il est fort important de constater que les os atteints d'ostéomalacie ont une réaction neutre ou acide (Schmidt, O. Weber, Lehmann, Goblet). Cette acidité est due à la présence de l'acide lactique, attestée par Schmidt, Gerstner,

[1] *Fall von cystoïder Entartung des gesammten Squelettes.* Thèse Geissen, 1864.
[2] *Bull. et mém. de la Soc. des Sc. méd. de Lyon*, 1886.

O. Weber, Drivon, Mörs et Muck. Cet excès d'acide lactique dans l'organisme est confirmé par l'élimination d'acide lactique par les urines (Mörs, Muck, Langendorf, Mommsen). Jacksch et Winckel ont trouvé l'alcalinité du sang très amoindrie.

L'analyse chimique des os ostéomalaciques a prouvé que la chaux et l'acide phosphorique, la chaux surtout (Mörs et Muck), avaient subi une diminution; la quantité des phosphates peut être 3, 4 et même 5 fois plus faible que dans l'os normal. Il y a une augmentation proportionnelle des matières organiques et des matières grasses.

On pourrait s'attendre à trouver dans les urines une augmentation des sels calcaires parallèle à leur diminution dans le tissu osseux, mais les analyses n'ont pas toujours justifié cette prévision. Fehling, Bunge ont trouvé la chaux et l'acide phosphorique légèrement diminués. On a bien constaté dans des cas assez nombreux d'ostéomalacie des concrétions calculeuses de carbonate, de phosphates de chaux et de magnésie dans les reins et la vessie, mais il est certain que les sels calcaires qui s'échappent des os peuvent suivre d'autres directions que la voie urinaire. Pagenstecher en a trouvé dans le lait. A l'autopsie de la femme Supiot, dont l'histoire est restée célèbre, on découvrit un dépôt calcaire dans la muqueuse stomacale. Dans l'ostéomalacie gravidique, les tissus du fœtus doivent recevoir une partie au moins des sels éliminés.

Outre les lésions du squelette, il est intéressant de signaler des altérations des *muscles* et des *ovaires*. Les muscles ont subi une atrophie notable; ceux des membres inférieurs ont subi une sorte de transformation graisseuse (coloration feuille morte, gouttelettes et granulations graisseuses constatées par Chambers, O. Weber; lésions inflammatoires pour Friedreich, dégénérescence granuleuse et altération chimique qui les rend plus riches en substances coagulables (Koppen)). — L'ovaire est le plus souvent en état d'hyperémie, tantôt atrophié, tantôt hypertrophié. Il y a, pour Rossier (*Arch. f. Gynæk.*, 1895), dégénérescence hyaline de quelques points de la substance corticale, de la paroi vasculaire et de la charpente conjonctive qui accompagne les vaisseaux.

**Pathogénie.** — On a été naturellement conduit à chercher la cause de la décalcification dans la présence d'un acide en quantité anormale. On a incriminé l'acide lactique dont l'existence a été, nous l'avons dit, constatée dans les os plusieurs fois. On a accusé aussi l'acide acétique, l'acide carbonique (Rindfleisch), résultant de l'hyperémie passive par stase. M. Bouchard pense que, si la moelle osseuse ne fabrique pas elle-même des acides, elle en accumule tout au moins dans plusieurs états pathologiques comme le rachitisme, l'ostéomalacie, la fragilité osseuse, la raréfaction sénile, le rhumatisme et la goutte. Or, quand il y a une accumulation d'acides dans les os, le phosphate de chaux, que le travail d'ossification a fixé dans les ostéoplastes, se redissout et s'élimine. L'organisme, nous l'avons vu, fabrique incessamment des acides qu'il brûle; mais, dans certaines circonstances, cette oxydation des acides se ralentit et ceux-ci s'accumulent dans l'organisme. Que ce soit l'acide lactique, comme dans l'ostéomalacie de la grossesse, dans certains diabètes avancés où les urines contiennent de l'acide lactique et un excès de phosphates; qu'il s'agisse d'autres acides, comme les acides acétique, oxalique, formique dans le rachitisme, la lactation, le rhumatisme, toujours la dyscrasie acide est le résultat d'un trouble nutritif général.

H. Stilling et J. V. Mering disent avoir réussi à produire expérimentalement l'ostéomalacie, avec lésions constatées au microscope, et portant sur le rachis et le bassin chez une chienne pleine, en la nourrissant avec 600 grammes de viande de cheval hachée ayant bouilli pendant 2 heures dans 5 litres d'eau distillée, 40 grammes de graisse, et en lui donnant de l'eau distillée pour toute boisson. Les petits étaient nés si faibles qu'âgés de 3 à 4 semaines, ils ne pouvaient courir et moururent bientôt (1).

A propos de l'ostéomalacie diabétique, M. Bouchard a cité le cas d'une dame qui, issue de parents obèses et fatiguée par de nombreuses grossesses, éprouva à l'époque de la ménopause des douleurs osseuses que provoquait la station, c'est-à-dire le poids du corps s'exerçant sur les membres inférieurs, et que déterminait aussi la pression sur les côtes, les humérus, les os des avant-bras. Les urines contenaient des phosphates en excès, mais pas de glycose. Cette dame, ayant quitté, sur le conseil de M. Bouchard, le pays humide qu'elle habitait pour un climat sec, vit disparaître la phosphaturie et les douleurs osseuses, mais elle devint diabétique. Des cas analogues ont été publiés par Senator et par M. J. Teissier. Celui-ci propose même l'interprétation suivante : dans certains cas de diabète latent, pendant une première période le sucre se transforme par fermentation en acide lactique, qui peut provoquer l'élimination des phosphates des tissus; plus tard le diabète devient apparent, la glycosurie emporte le sucre qui ne subit plus la fermentation lactique; alors cessent la phosphaturie et l'ostéomalacie.

Les douleurs qu'éprouvent beaucoup de *phtisiques* dans la continuité des os, et dont MM. Charrin et Guignard ont fourni l'explication la plus rationnelle en montrant qu'elles s'accompagnent de phosphaturie, tiennent peut-être à un certain degré d'ostéomalacie, et la cause de la phosphaturie est peut-être une dyscrasie acide dépendant des troubles digestifs et de la dilatation de l'estomac si fréquente chez ces malades.

D'ailleurs, dans un bon nombre de circonstances pathologiques, il existe des *douleurs osseuses* qui coïncident avec la diminution de leur teneur en phosphate calcaire et l'élimination exagérée d'acide phosphorique par les urines; dans ces cas, la solidité de l'os est sans doute diminuée, mais la décalcification ne va pas jusqu'au point où l'os se déforme d'une manière sensible. Il en est ainsi dans les maladies chroniques consomptives, ou chez les individus qui ont été soumis pendant longtemps aux influences capables d'abaisser le taux de la nutrition, alimentation défectueuse, insuffisance d'activité physique, vie dans un air confiné, dans des habitations obscures et humides. Chez des individus se trouvant dans de telles conditions, on peut constater une *fragilité anomale des os*, et il n'y a pas trop à s'étonner si l'on voit se produire quelque fracture à l'occasion d'un choc insignifiant.

Les altérations du tissu osseux qui ont été signalées dans des cas semblables ne consistent pas seulement en une diminution des sels calcaires; on a trouvé que la substance organique azotée et la graisse avaient aussi diminué et que l'os, dont le volume était en apparence demeuré le même, contenait dans son tissu une proportion d'eau considérable. Bencke, qui a trouvé dans le tissu osseux normal 13,6 pour 100 d'eau, a constaté que les os des phtisiques sans tubercules osseux en contenaient 38,8 pour 100,

(1) *Centralbl. f. d. med. Wissenseh.*, 1889.

et qu'il y avait 64,4 pour 100 d'eau dans un os de scrofuleux sans lésion apparente.

« Ce qui importe, dit M. Bouchard, dans l'interprétation pathogénique de ces faits, ce n'est pas seulement l'insuffisance de l'alimentation ou le défaut des phosphates alimentaires, c'est surtout le vice des mutations nutritives générales, qui amène l'accumulation des acides organiques, soit qu'ils pénètrent en excès par suite de fermentations digestives anomales, soit qu'ils résultent des fermentations intra-organiques, soit qu'enfin la nutrition se ralentisse et diminue les oxydations. »

La pathogénie de l'ostéomalacie a donné lieu à d'autres théories encore.

Gelpke admet que, sous l'intervention des acides, il peut y avoir seulement un *excès de résorption physiologique des os*. Hanau a trouvé (*Fortsch. des Med.*, 1892), sur une série de femmes enceintes, des altérations osseuses analogues à celles de l'ostéomalacie (présence de nombreux espaces ostéoïdes dans le pubis, les côtes et les vertèbres lombaires), quoique moins marquées; ce qui lui fait accepter l'hypothèse d'une ostéomalacie physiologique.

Après Zurn, Kehrer, Klebs, qui avaient recherché les microorganismes, Petrone (*Riforma medica*, 1892) a tenté de démontrer que le ramollissement des os était dû aux *microbes de la nitrification*, et les succès obtenus par Fehling au moyen de la castration lui semblèrent pouvoir être expliqués par l'action microbicide du chloroforme administré pour l'opération. Tchistowitch et Latzko ont ruiné cette hypothèse. Comby a incriminé la dilatation de l'estomac et l'auto-intoxication par les acides de fermentation qui en résultent (*Soc. méd. des hôp.*).

Enfin Fehling a émis une théorie basée sur les altérations ovariennes constatées et l'effet curatif de la castration. « L'ostéomalacie, dit-il, est une *trophonévrose des os*, surtout des os du bassin, puis du thorax et des membres. Cette trophonévrose est en rapport avec les phénomènes sexuels, surtout avec l'ovaire. Par suite de leur activité morbide, il se produit par réflexe des voies sympathiques une excitation morbide des vaso-dilatateurs des os; sous l'influence de l'hyperémie par stase veineuse des os, s'opère d'abord la dissolution des sels calcaires, puis la fonte du tissu osseux; sous l'influence de la castration, l'excitation persistante des vaso-dilatateurs tombe; la pléthore sanguine des os disparaît; il se produit une néo-formation du tissu osseux et une diminution de l'élimination calcaire; W. Ogle avait déjà, en 1871, considéré l'ostéomalacie comme un trouble trophique d'origine nerveuse.

L'ostéomalacie des vieillards a été décrite avec le plus grand soin par Charcot, qui lui a reconnu des caractères anatomiques très différents de l'ostéoporose sénile vulgaire. Ce ne sont pas toujours les vieillards les plus avancés en âge qui en sont atteints; il faut peut-être invoquer les conditions adjuvantes d'habitation humide, de troubles digestifs chroniques, ajoutant leur influence aux altérations de la nutrition par insuffisance des oxydations qui caractérise la sénilité physiologique.

Chez les vieillards, l'ostéomalacie se révèle par des douleurs osseuses sourdes, spontanées, que les mouvements augmentent; par une diminution rapide et progressive de la taille. Ces malades évitent toute contraction musculaire et redoutent instinctivement tout contact, et cependant on voit chez eux les côtes se fracturer, sans déchirer le périoste, par de simples efforts de toux. Chez eux, l'histologie révèle la lésion essentielle de l'ostéomalacie, la

décalcification des lamelles osseuses, surtout dans les couches sous-périostiques.

***Symptomatologie.*** — L'ostéomalacie a presque toujours un début insidieux. Elle se révèle par des douleurs et des déformations; les premières précèdent généralement les secondes.

Ce sont d'abord des *douleurs* vagues, mal caractérisées, dans une des régions qui sont le siège du processus de ramollissement, surtout colonne vertébrale et bassin. Ces douleurs sont de celles qu'on appelle volontiers « rhumatoïdes », et cependant l'examen attentif des régions et les conditions d'apparition de ces douleurs ne permettent guère de localiser les sensations douloureuses à des groupes musculaires particuliers ou à des tissus fibreux périarticulaires, ni de les expliquer par l'exécution de certains mouvements. Ce sont des douleurs spontanées, plutôt continues et sourdes qu'intermittentes; quand le malade est dans une attitude où ces douleurs se manifestent, la prolongation de cette attitude les augmente. Ces douleurs sont quelquefois assez aiguës et paroxystiques pour être qualifiées de « névralgiques ». La palpation, faite avec douceur, ne les provoque pas; elle est pénible, en général, quand elle est exercée avec force dans le siège des douleurs spontanées. La chaleur du lit paraît augmenter celles-ci.

L'attention une fois attirée sur la région douloureuse, on finit au bout d'un certain temps par y constater des *déformations*. Mais, dans d'autres cas, les douleurs sont à peu près nulles et la déformation n'est remarquée que si elle atteint déjà un degré assez accentué.

La symptomatologie varie suivant que l'ostéomalacie frappe une femme enceinte ou récemment accouchée, ou bien un vieillard, homme ou femme.

Dans l'*ostéomalacie liée à la puerpéralité*, les douleurs siègent au niveau du bassin; elles s'accroissent par la marche, la station et l'attitude assise. Dans ce cas, c'est au niveau des ischions que les malades accusent surtout la douleur. Si l'on examine la conformation du bassin osseux chez une femme atteinte d'ostéomalacie depuis quelque temps, on trouve en général des déformations portant sur les détroits supérieur et inférieur, qui sont rétrécis par suite d'une saillie excessive du promontoire en avant et du rapprochement des cavités cotyloïdes. La symphyse du pubis fait en avant une saillie en forme de bec. La configuration du bassin ressemble souvent à un cœur de carte à jouer, comme dans certains cas de rachitisme pelvien. Ce n'est quelquefois qu'au moment de l'accouchement qu'on s'aperçoit de la déformation du bassin, à cause du rétrécissement qu'elle détermine, mais déjà pendant la grossesse le fonctionnement de la vessie et du rectum ont pu être entravés par la coarctation du petit bassin.

*Chez les vieillards*, les lésions frappent plus particulièrement la colonne vertébrale et la cage thoracique. Les douleurs apparaissent plutôt à l'occasion de la marche, de la station ou de l'action de se courber vers la terre, comme le font les paysans qui cultivent leur champ. On constate comme déformation la diminution progressive de la taille, avec des incurvations du rachis, soit dans le sens antéro-postérieur, soit latéralement; il y a d'abord exagération des courbures naturelles, puis apparition de courbures de compensation. Les déformations de la cage thoracique peuvent porter sur le sternum et les côtes, les omoplates; le sternum bombe en carène, une épaule est plus saillante que

l'autre, la tête s'infléchit et le menton se rapproche beaucoup du manubrium. Le sujet peut devenir un vrai bossu ([1]).

Charcot a décrit une déformation des doigts et des orteils qui consiste en ce que la dernière phalange s'épaissit et s'élargit.

Les membres sont déformés aussi par l'ostéomalacie.

Les os du crâne n'ont guère été atteints que dans les cas les plus graves d'ostéomalacie puerpérale. Marie et Onanoff ont signalé l'ostéomalacie du crâne dans un cas de myopathie progressive primitive.

Un fait des plus dignes d'attention est la *fréquence des fractures*, leur *multiplicité* chez un même sujet, leur production par une *cause disproportionnée à l'effet*, et leur tendance à une *consolidation vicieuse et lente*. Un simple effort musculaire, comme l'acte de se déchausser, peut amener une fracture de jambe; une quinte de toux fracture plusieurs côtes; un tailleur se fait trois fractures de l'humérus en appuyant la paume de la main sur sa machine à coudre (Mores).

Les troubles fonctionnels en rapport avec les déformations sont, outre l'entrave à l'accouchement, la difficulté de la marche, la dyspnée et les palpitations par gêne du cœur et des poumons. A propos de la marche, Zweifel parle d'une démarche spéciale qu'il nomme *progression horizontale* et dans laquelle, par suite du rapprochement des têtes fémorales, les malades doivent tourner sur un pied pour faire passer une jambe en quelque sorte autour de l'autre.

Outre les formes anciennement connues d'ostéomalacie gravide, puerpérale et sénile, on peut distinguer avec Meslay, comme formes basées sur l'étiologie et la clinique, l'O. infantile, l'O. puerpérale, l'O. féminine en dehors de la puerpéralité, l'O. sénile, l'O. masculine.

Les *troubles digestifs*, qui coïncident souvent avec l'ostéomalacie, sont plutôt une cause qu'un effet. La pathogénie du ramollissement osseux qui invoque la production d'une dyscrasie acide par perturbation prolongée des fonctions digestives trouve un appui dans cette coïncidence. Nous avons, comme M. Bouchard, constaté une dilatation de l'estomac chez des vieillards qui étaient devenus assez rapidement contrefaits à un âge avancé, sans aucune autre cause de déformation du thorax et du rachis qu'un trouble de la nutrition osseuse, manifesté par des douleurs spontanées et des douleurs à la pression du niveau des points déformés du squelette. L'antériorité de la dilatation était attestée par un rein flottant chez une femme et, dans deux cas, par des nodosités des articulations phalango-phalanginiennes des mains.

M. Köppen a étudié des *paralysies* ostéomalaciques ([2]).

La *diarrhée chronique*, l'*albuminurie*, la *bronchite chronique* ont été aussi constatées chez des ostéomalaciques.

La MARCHE de l'ostéomalacie est en général très lente, et progressive avec des rémissions. Elle affecte, dans de rares cas, une marche subaiguë, puisqu'elle a pu tuer en 9 mois; mais, en général, c'est par plusieurs années, 10 ans, que se marque sa durée.

Une femme, qui a eu de l'ostéomalacie à l'occasion d'une grossesse, est exposée à subir une reprise et une aggravation de la maladie à une grossesse ultérieure.

([1]) DEMANGE, *Maladies des vieillards*, 1887.
([2]) *Archiv. f. Psych. und neur. Krank.*, XXII, 3.

Quand la mort survient, elle peut être la conséquence du marasme progressif que produit le séjour permanent au lit par suite de la multiplicité des fractures; elle est amenée plus souvent par une complication intercurrente, pneumonie, phtisie, accidents de décubitus.

Le PRONOSTIC est très mauvais, puisqu'on n'a relevé que 5 guérisons sur 150 cas.

Le DIAGNOSTIC s'impose dans la plupart des cas, au bout de quelque temps d'examen des malades, quand on voit succéder les déformations aux douleurs. Jusque-là, on pensera souvent à tort au rhumatisme et aux névralgies.

Quand on est appelé auprès d'une femme au moment de l'accouchement, si l'on constate le rétrécissement du bassin, il y a lieu de faire un diagnostic rétrospectif avec le rachitisme pelvien.

***Traitement.*** — Il découle de l'idée que nous nous faisons de la pathogénie. Tous les moyens capables d'améliorer la nutrition, de faciliter les fonctions digestives, conviennent pour prévenir et combattre l'ostéomalacie.

Il faut avertir les malades de la nécessité d'éviter les secousses et mouvements qui peuvent produire des fractures, leur instituer une hygiène générale aussi parfaite que possible et une alimentation riche en phosphates et en sels minéraux, facilement assimilable (œufs, céréales, lait avec discrétion), faire fonctionner la peau par des frictions, par les bains; Trousseau et Lasègue ont conseillé les bains de mer et de rivière.

Tout cela vaudra mieux que l'huile de morue, le fer, le quinquina et les biftecks qu'on prescrit d'une façon banale. Le phosphore, qui a été préconisé, et auquel Sternberg (1) a attribué une guérison d'ostéomalacie puerpérale, la malade ayant pris chaque jour 5 centigrammes de phosphore dissous dans 50 grammes d'huile de foie de morue (en tout 2gr,50 de phosphore), ne vaut peut-être pas mieux que les phosphates solubles.

Chez la femme, dans les cas d'ostéomalacie à marche continue, dont ni la thérapeutique médicale, ni la survenance de l'accouchement ne réussissent à entraver les progrès, on ne doit pas rester désarmé de nos jours. La chirurgie a pu intervenir plusieurs fois avec succès par la *castration*. La statistique avait appris que dans 12 cas l'opération césarienne, ayant été pratiquée pour l'ostéomalacie, avait donné 2 guérisons. M. Seux (de Bruxelles) fit 17 fois l'opération césarienne dans une épidémie d'ostéomalacie gravidique, 11 fois avec succès. L'opération de Porro faite aussi dans l'ostéomalacie des femmes grosses a procuré sur 24 cas 20 guérisons et 4 améliorations.

Fehling, enhardi par ces faits, fit la castration en 1887 sur une femme en dehors de la grossesse dans le seul but de supprimer l'activité sexuelle. Sa malade, qui était clouée au lit depuis un an, obtenait six semaines plus tard une consolidation des os permettant la marche avec une canne; les difformités acquises persistaient, bien entendu (2).

L'opération a été faite avec succès par Winckel, Muller, Hoffa, Truzzi, Hofmeier (3). Schauta, qui a publié un beau cas, discute les hypothèses émises sur

(1) Société império-royale des médecins de Vienne, avril 1891.
(2) 2e Congrès de la Société allemande de gynécologie tenu à Halle en 1888.
(3) *Centralb. f. Gynæk.*, 1891.

[P. LE GENDRE.]

la manière dont peut agir la castration (1). Zweifel a cru que c'était en rendant impossible une nouvelle grossesse; mais il y a des ostéomalacies qui ne guérissent pas après l'accouchement, quoique sans grossesse nouvelle. Fehling a pensé que l'ablation des ovaires exerçait une influence favorable sur l'organisme tout entier, en supprimant les fonctions sexuelles, mais il existe un cas de Spath qui guérit une ostéomalacie remontant à cinq ans par l'opération de Porro en laissant les ovaires. Aussi Schauta admet-il que c'est surtout en supprimant la menstruation que l'oophorectomie est favorable; il a vu plusieurs cas où les règles ramenaient chaque fois une aggravation (2).

L'opothérapie ovarienne a été essayée par Senator avec succès, et par Bernstein (de Cassel) sans résultat (3).

La conduite à tenir au point de vue de l'accouchement chez les ostéomalaciques a été discutée. M. Lœhlein croit qu'on pourra souvent, comme il l'a fait, extraire un enfant vivant par une simple version sous le chloroforme. On réservera l'opération de Porro pour les cas où le rétrécissement de la filière osseuse pelvienne sera trop accentué. Quand on voudra interrompre le cours de la grossesse chez une ostéomalacique, on préférera l'opération de Porro si le terme est encore éloigné; s'il est proche, on aura le choix, suivant les cas, entre elle et l'accouchement prématuré artificiel. C'est l'opération de Porro qui a permis à M. Everke d'avoir un enfant vivant (*Gynæk. Tagesfragen*, 1891) chez une femme qui accouchait pour la huitième fois, devenue ostéomalacique depuis la sixième grossesse et dont le bassin était rétréci au point de ne pouvoir livrer passage à un enfant même morcelé; la femme se trouvait guérie complètement cinq mois après (*Deutsche med. Woch.*, 1891). M. Desiderius von Velits est au contraire partisan de l'opération césarienne chez les parturientes ostéomalaciques; il conseille de pratiquer en outre une double castration comme opération curative; il a rassemblé 25 cas dans lesquels la castration a amené la guérison et il en produit en outre 2 personnels où la guérison a été produite par l'extirpation des ovaires, d'ailleurs non altérés. (*Zeitsch. f. Geburt. u. Gynækol.*, 1891.)

(1) *Wiener mediz. Woch.*, 1890, n° 19.
(2) A consulter : A. Saulay, *Contribution à l'étude de l'ostéomalacie essentielle.* Thèse de Lyon, déc. 1890.
(3) *Münchener medic. Woch.*, 5 avril 1898.

# CHAPITRE II

# DYSCRASIES LIPOGÈNES

## I

## ÉVOLUTION DES GRAISSES — SÉBORRHÉES

Les opérations chimiques de la nutrition intracellulaire étant continues, et l'alimentation, qui apporte les matériaux nécessaires à la nutrition, étant intermittente, il est nécessaire qu'il existe en certains points des matériaux nutritifs en réserve. Il y a une réserve circulante et une réserve en dépôt, où se renouvelle sans cesse la réserve circulante. Les dépôts de combustibles sont constitués par des substances hydro-carbonées, le sucre à l'état de glycogène dans le foie et les muscles, la graisse sous forme de tissu adipeux.

Nous nous occuperons d'abord des graisses.

Leur rôle dans l'économie est multiple : elles servent à former les éléments anatomiques nouveaux et à rénover ceux qui sont usés (rôle plastique), elles contribuent en se brûlant à fabriquer la chaleur et la force, à entretenir l'activité vitale (rôle dynamique); enfin elles constituent aussi des produits excrémentitiels issus de la désassimilation.

Les graisses se trouvent dans l'organisme sous quatre états : les *graisses neutres*, les *savons*, c'est-à-dire les sels formés par les acides gras et les bases, les *acides gras volatils*, et la *cholestérine*.

On entend par graisses neutres la stéarine, la palmitine et l'oléine. Les deux premières sont à l'état solide, sous forme de cristaux; la dernière est liquide. Le mélange de celle-ci avec l'une des deux autres constitue les gouttelettes ou granulations graisseuses. Les graisses peuvent être dissoutes par le savon et la lécithine dans les tissus et les humeurs.

L'organisme peut contenir une quantité variable de graisses : la proportion normale serait de 5 pour 100 du poids du corps suivant Burdach, et seulement de 25 pour 100 suivant Moleschott. Cette proportion est susceptible de varier dans des limites très étendues.

L'entraînement a pour but de faire disparaître le tissu adipeux, afin de diminuer le poids mort du corps, en développant au maximum le système musculaire et en élargissant la poitrine pour favoriser la respiration, c'est-à-dire la fabrication de la chaleur et de la force. Seulement, les individus ainsi préparés pour un travail mécanique considérable, mais de courte durée, comme celui que les anciens exigeaient d'un coureur ou d'un gladiateur, que les modernes demandent à un cheval de course ou à une équipe de canotiers, ne peuvent supporter ni le jeûne, ni l'abstinence, états dans lesquels l'individu doit vivre sur les réserves de combustibles. Quand leur alimentation est insuffisante et irrégulière, comme pendant la guerre, comme dans les maladies qui entravent

l'alimentation, ils tombent rapidement dans l'inanition, c'est-à-dire que leur organisme puise pour son entretien dans la matière de ses éléments anatomiques actifs qui se détruisent. M. Bouchard rappelle que les gladiateurs du cirque, enrôlés dans les armées du Bas-Empire, faisaient de détestables soldats, sans aucune endurance.

Dans les maladies où la fièvre augmente les oxydations, et où le trouble des fonctions digestives met obstacle pendant un temps prolongé à l'apport des substances nutritives, l'organisme puise dans le tissu adipeux les matériaux nécessaires à l'entretien des grandes fonctions. Une certaine suppléance peut s'opérer entre les diverses matières ternaires : le sucre et les acides organiques peuvent en s'oxydant pallier l'insuffisance des graisses ; d'où l'utilité des boissons sucrées et acidules, des « ptisanes » antiques dans les maladies fébriles.

Au point de vue du maintien de la température du corps, le tissu adipeux, mauvais conducteur de la chaleur et enveloppant le corps presque de tous côtés, s'oppose à l'action des causes de refroidissement.

Les acides gras et les savons ont une évolution dont les principales étapes sont les suivantes : parmi les graisses alimentaires, une partie est dissoute, une partie est émulsionnée ; d'autres, qui sont entourées d'une enveloppe protéique, en sont dépouillées dans l'estomac, puis soumises dans le duodénum à l'action du suc pancréatique, qui les émulsionne en partie et en partie les décompose. Cette décomposition aboutit à la formation de glycérine et d'acides gras.

Nous retrouverons plus tard les acides gras.

La glycérine est, suivant Beneke, combinée à l'acide phosphorique que met en liberté l'action du suc gastrique sur les phosphates alimentaires. L'acide phospho-glycérique qui résulte de cette combinaison passe dans la circulation ; puis les tissus s'emparent de l'acide phosphorique, et la glycérine remise en liberté serait brûlée immédiatement suivant Catillon. Pour Van Deen, elle se transformerait d'abord en glycogène, pour Kossmann en glycose. Quoi qu'il en soit, elle aboutit plus ou moins directement à faire de l'eau et de l'acide carbonique, qui augmente toujours dans l'air expiré après l'ingestion de glycérine. Elle consomme de l'oxygène et économise donc le glycogène (Pink) et même la matière protéique (Catillon).

Les acides gras forment avec les alcalis de la bile, en se substituant aux acides biliaires, des savons alcalins qui dissolvent une petite partie de la graisse émulsionnée et passent directement dans le sang avec elle et avec un peu de graisse neutre dissoute.

C'est encore à la présence des savons alcalins que la graisse doit de rester dissoute dans le sang et de pouvoir pénétrer dans les cellules. Les savons se détruisent enfin par oxydation directe ou indirecte.

La plus grande partie de la graisse émulsionnée dans l'intestin n'arrive dans le sang qu'après avoir été absorbée par les chylifères. Quand la graisse arrive en trop grande quantité à la fois dans le sang, les savons et les sels alcalins du sérum ne suffisent pas à la dissoudre et une partie peut y rester en suspension pendant quelque temps sous forme de fines granulations. C'est l'état appelé *lipémie*, qui peut s'observer passagèrement à l'état physiologique; mais est constant dans certains états pathologiques.

Si la plupart des graisses sont d'origine alimentaire, il en est qui peuvent se former dans l'économie, peut-être par la transformation du sucre et du glycogène, comme nous le verrons à propos de la pathogénie de l'obésité et du

diabète, en tout cas par la destruction rapide de la matière azotée. Si la destruction excessive des éléments anatomiques s'accompagne d'une augmentation des oxydations, comme dans les fièvres, la graisse ne s'accumule pas; mais si, l'oxygène étant insuffisant, la graisse n'est pas brûlée au fur et à mesure de sa production, elle se dépose sous forme de gouttelettes ou de granulations dans les éléments anatomiques.

Les *voies d'élimination de la graisse* qui n'est pas brûlée sont la peau et l'intestin, exceptionnellement les urines.

Les glandes sébacées de la peau en rejettent constamment. M. X. Arnozan a étudié la répartition des sécrétions grasses à la surface de la peau. Chez l'adulte sain la face et le cuir chevelu, la nuque, le dos, la région présternale, les épaules et le pubis sont constamment recouverts d'une couche huileuse, qui est surtout abondante sur le nez et dans les sillons naso-géniens, au menton, dans le pavillon de l'oreille. La différence entre les sexes n'est pas appréciable. Mais chez les petits enfants, l'auteur n'a constaté la présence de la graisse en aucun point de la peau, même sur la tête. La fonction sébogène commencerait à apparaître de six à dix ans, atteindrait son maximum à la puberté, et s'affaiblirait avec les progrès de l'âge pour disparaître partout chez le vieillard excepté sur le menton et sur le nez, centre autour duquel s'étend chez les enfants et vers lequel se restreint dans la vieillesse la fonction sébogène des téguments. (*Annal. de dermat. et de syphil.*, janvier 1892.) Dans certains états pathologiques, connus sous le nom de *séborrhées*, l'excrétion de la graisse dans certaines régions (cuir chevelu, ailes du nez) est considérable, et soit que l'excès de fonctionnement altère les glandes, soit que les graisses consistent alors surtout en acides gras doués de propriétés irritantes, on voit apparaître des inflammations glandulaires (acné sébacée, séborrhéique) et même l'inflammation des autres éléments constitutifs de l'épiderme et du derme (eczéma séborrhéique (Unna, Hallopeau) [1].

L'excès de formation de la graisse dans l'organisme ou l'insuffisance de sa combustion se voit dans certaines périodes de la vie et dans certaines conditions de ralentissement de la nutrition, chez les jeunes filles mal menstruées, chez les anémiques; le trouble dans l'évolution des graisses peut être sous la dépendance d'un vice fonctionnel des voies digestives (dyspepsie, dilatation gastrique) ou d'une perturbation d'origine nerveuse (accidents nerveux de l'hystérie ou de a croissance). M. Bouchard a vu alterner l'acné et des accidents épileptiformes chez une jeune fille.

L'épiderme et l'épithélium glandulaire, imprégnés d'une quantité surabondante de graisses, deviennent sans doute un terrain particulièrement favorable à l'évolution des microbes pyogènes, les staphylocoques en général : les folliculites pilosébacées, comme l'acné, peuvent se compliquer de furonculose.

Les déjections intestinales contiennent toujours de la graisse, elles en contiennent une quantité surabondante quand l'alimentation est trop riche en graisse ou quand certains troubles digestifs s'opposent à la décomposition de celle-ci (arrêt des fonctions du pancréas, insuffisance ou défaut d'alcalinité de la sécrétion biliaire).

Enfin. on peut trouver de a graisse en quantité excessive dans l'urine, qui en contient toujours des traces. C'est une des variétés de la chylurie, que Cl. Bernard a constatée parallèlement à la lipémie.

[1] Cf. G. Jacques, *État séborrhéique de la peau et ses rapports avec les dermatoses*. Thèse de Paris, juillet 1892.

## II

## OBÉSITÉ

> « Si j'avais été médecin avec diplôme, j'aurais « d'abord fait une bonne monographie de « l'obésité. »
>
> BRILLAT-SAVARIN.
>
> (*Physiologie du goût.* Méditation xx.)

L'obésité, à n'envisager que le point de vue grammatical et mondain, consiste en un embonpoint excessif, en une accumulation de graisse dans le tissu sous-cutané, d'où résulte une conformation disgracieuse du corps, de nature à rendre comique l'individu qui en est affecté; on est enclin à n'y voir qu'un excès de santé, capable de dégénérer en particularité ridicule, au pis aller en infirmité.

Tout autre est le point de vue médical; pour nous, l'obésité est un état anomal qui, si son début confine à la santé et n'est encore que l'exagération d'un état physiologique, devient à un degré plus avancé une véritable maladie et enfin une cause de mort. Car dans l'obésité il n'y a pas seulement augmentation de la graisse sous la peau, il y a *hypertrophie générale du tissu adipeux*: par suite de cette dystrophie, le tissu cellulaire qui sert de charpente au tissu adipeux et qui est le plus répandu dans l'économie, entrave le jeu des appareils au lieu de le faciliter et arrive à étouffer les organes que sa fonction physiologique est de protéger. L'obésité n'a pas seulement pour effet d'augmenter le volume et le poids du corps, en le rendant difforme; elle amène fatalement, dès qu'elle atteint un certain degré, une perturbation dans plusieurs de ses fonctions les plus importantes, et au degré le plus élevé elle peut les troubler toutes.

Les expressions d'*adipose*, de *lipomatose universelles*, que certains nosologistes emploient comme synonymes d'obésité, ont l'avantage de définir exactement l'état qu'elles désignent; par contre, le terme de *polysarcie*, que Cœlius Aurelianus réservait pour les cas d'obésité extrême et que le langage médical a conservé comme synonyme d'obésité en général, est inexact, puisqu'il semble désigner par étymologie une hypertrophie de la chair.

L'embonpoint étant un état physiologique, et l'obésité un état morbide, comment les distinguerons-nous? D'après le degré de difformité? — Non, car l'esthétique varie suivant les époques et les latitudes; les Boschimans ne trouvent point leurs compagnes déparées par les masses adipeuses si singulièrement localisées, qui nous semblent monstrueuses, et l'obésité habituelle des femmes des harems orientaux est aux yeux de leur seigneur et maître un charme que nous n'apprécions pas chez les Parisiennes.

Prendrons-nous pour base du diagnostic de l'obésité le rapport entre le volume, le poids et la taille de l'individu? — C'est une base insuffisante; car le volume et le poids peuvent dépendre de la masse musculaire et osseuse autant que de la graisse. Cependant, si nous considérons que, d'après le seul aspect des formes et la tournure, on distingue assez aisément un homme adipeux d'un homme musclé en athlète, nous accepterons tout au moins comme présomption

d'obésité une disproportion entre le poids, la taille et l'âge, et nous consulterons avec profit le tableau suivant, dressé par Quételet ([1]).

TABLEAU DES MOYENNES DE LA TAILLE ET DU POIDS AUX DIFFÉRENTS AGES DE LA VIE

| AGE | HOMMES | | FEMMES | |
|---|---|---|---|---|
| | HAUTEUR | POIDS | HAUTEUR | POIDS |
| | mètres | kilogr. | mètres | kilogr. |
| 0 | 0,500 | 3,20 | 0,490 | 2,91 |
| 1 an | 0,698 | 9,45 | 0,690 | 8,79 |
| 2 ans | 0,771 | 11,34 | 0,781 | 10,67 |
| 3 — | 0,864 | 12,47 | 0,852 | 11,79 |
| 4 — | 0,928 | 14,23 | 0,915 | 13,00 |
| 5 — | 0,988 | 15,77 | 0,974 | 14,36 |
| 6 — | 1,047 | 17,24 | 1,103 | 16,01 |
| 7 — | 1,105 | 19,10 | 1,146 | 17,54 |
| 8 — | 1,162 | 20,76 | 1,181 | 19,08 |
| 9 — | 1,219 | 22,65 | 1,195 | 21,36 |
| 10 — | 1,275 | 24,52 | 1,248 | 23,52 |
| 11 — | 1,330 | 27,10 | 1,299 | 25,65 |
| 12 — | 1,385 | 29,82 | 1,353 | 29,82 |
| 13 — | 1,439 | 34,38 | 1,403 | 32,94 |
| 14 — | 1,493 | 38,76 | 1,453 | 36,70 |
| 15 — | 1,546 | 43,62 | 1,499 | 40,39 |
| 16 — | 1,594 | 49,67 | 1,535 | 43,57 |
| 17 — | 1,634 | 52,85 | 1,555 | 47,31 |
| 18 — | 1,658 | 57,85 | 1,564 | 51,03 |
| 20 — | 1,674 | 60,06 | 1,572 | 52,28 |
| 25 — | 1,680 | 62,93 | 1,577 | 53,28 |
| 30 — | 1,684 | 63,65 | 1,579 | 54,33 |
| 40 — | 1,684 | 63,67 | 1,579 | 55,23 |
| 50 — | 1,674 | 63,46 | 1,536 | 56,16 |
| 60 — | 1,639 | 62,94 | 1,516 | 54,30 |
| 70 — | 1,623 | 59,52 | 1,514 | 51,51 |

Mais le vrai critérium de l'obésité, c'est l'existence des troubles fonctionnels imputables à l'excès de graisse dans l'économie. Le développement de la graisse ne constitue une maladie que lorsqu'elle entrave le jeu d'un organe quelconque.

Les troubles imputables à l'adipose sont nécessairement variables suivant que tels ou tels organes sont surchargés de tissu adipeux; et il n'est guère possible d'expliquer pourquoi c'est tel organe plutôt que tel autre qui est envahi par la graisse. Cependant l'observation quotidienne démontre que c'est le tissu cellulaire sous-cutané, et en particulier celui de certaines régions, qui se charge tout d'abord de tissu adipeux; on ne voit guère les symptômes de l'adipose des cavités splanchniques chez un individu dont la lipomatose sous-cutanée n'a pas encore altéré les formes extérieures.

Mais la graisse ne s'accumule pas uniformément dans tous les points de

([1]) Les recherches de M. Bouchard sur la composition clinique du « segment anthropométrique » suivant l'âge et le sexe pourront sans doute permettre de déterminer avec une précision plus scientifique le taux de graisse auquel un sujet normal a droit suivant son âge, son sexe, sa taille et son poids.

*[P. LE GENDRE.]*

l'hypoderme; on la trouve surtout chez les obèses dans les régions qui sont à l'état normal les plus riches en tissu adipeux : partie antérieure et latérale de l'abdomen, lombes, fesses, mamelles, régions cervicale et sous-mentonnière, partie moyenne des joues. Par contre, l'obésité respecte en général les paupières, les oreilles, la fossette du menton, le fourreau de la verge et le scrotum, qui ne contiennent pas de graisse normalement.

Aux membres, les régions axillaires, inguinales et poplitées, palmaires et plantaires sont les plus adipeuses. La graisse s'accumule encore sous les aponévroses, dans les interstices des muscles et s'insinue même entre leurs faisceaux primitifs, allant jusqu'à déterminer par compression un certain degré d'atrophie des fibres.

Pour les cavités splanchniques, la graisse se dépose dans le tissu cellulaire sous-séreux de l'abdomen (épiploon et mésentère, appendices épiploïques du gros intestin, atmosphère circumrénale, tissu cellulaire des fosses iliaques et du petit bassin de la femme). Ch. Robin a vu des traînées de vésicules adipeuses entre les faisceaux de la vessie et sous la muqueuse. Dans le thorax, le médiastin, le tissu sous-pleural et sous-péricardique sont infiltrés de graisse, mais on n'en trouve jamais dans la cavité crânienne ni sous l'arachnoïde.

La cavité rachidienne peut en contenir (Richet) une assez grande quantité pour que le liquide céphalo-rachidien soit refoulé dans le crâne et aille comprimer l'encéphale.

Les plus importantes localisations de l'adipose sont celles qu'on peut appeler viscérales, et la plus grave de toutes est celle qui affecte le cœur. La graisse se dépose d'abord sous le péricarde viscéral, comblant les sillons interventriculaires et l'échancrure qui correspond à la pointe du ventricule droit, enserrant à la base l'orifice des gros vaisseaux; à un degré plus avancé (surcharge graisseuse), l'infiltration adipeuse gagne le ventricule gauche et s'insinue entre les faisceaux du myocarde, qui peu à peu s'atrophient et dégénèrent (stéatose, transformation graisseuse); on retrouve des îlots de vésicules adipeuses faisant des taches jaunâtres jusque sous l'endocarde.

Les poumons échappent à la surcharge graisseuse, mais l'accumulation de graisse dans le tissu sous-pleural et dans le médiastin retentit indirectement sur leur fonctionnement en limitant leur expansion.

Parmi les organes parenchymateux, le foie est le plus atteint par la graisse; s'il souffre peu de la compression périphérique par la graisse des épiploons, il reçoit les matières grasses au cœur même de ses lobules, c'est dans la cellule hépatique que se fait l'accumulation adipeuse.

Quelques réflexions sur l'état de la graisse dans l'organisme, son mode de formation, sa distribution, son rôle et sa destruction sont des prolégomènes nécessaires.

Jusqu'aux recherches histologiques de ce siècle, on ne possédait sur cette question que les notions les plus vagues. Haller croyait que la graisse, apportée dans le système circulatoire par les aliments gras, suinte au travers des parois artérielles dans les aréoles, préexistantes ou non, du tissu cellulaire. Bichat lui-même considérait la graisse comme un corps fluide circulant dans le tissu sous-cutané.

L'histologie a démontré que la graisse constitue un tissu propre, le *tissu adipeux*, qui affecte des rapports intimes avec le tissu cellulaire (tissu cellulo-adipeux), dans les mailles duquel ses éléments anatomiques, les cellules adipeuses, sont comme enchâssés, tout en conservant leur indépendance. La

*cellule adipeuse*, que certains auteurs font dériver des cellules fixes du tissu conjonctif, est, suivant Ranvier, dès son origine, un élément spécial parfaitement différencié : d'un diamètre de 0$^{mm}$,09 à 0$^{mm}$,022, réfringente, elle se compose d'une paroi à double contour, dans l'épaisseur de laquelle existe un noyau vésiculeux contenant lui-même un nucléole ou deux, et d'une cavité comblée en partie par la graisse, en partie par un protoplasma finement granuleux. Les cellules adipeuses sont isolées ou agglomérées; chacune d'elles est comprise dans une maille vasculaire et ce rapport intime avec le sang explique la facilité avec laquelle s'opèrent les échanges entre elle et le milieu nourricier qui lui apporte les matières grasses.

Le tissu adipeux est un entrepôt (Studiati et Daddi, *Lo Sperimentale*, 1895). Dans la période digestive il reçoit par le sang les substances grasses des aliments; dans la période intermédiaire il lui cède, au contraire, les matières grasses que doivent utiliser les appareils organiques pour produire la chaleur et le travail musculaire. Il reçoit aussi en dépôt les substances qui proviennent de la transformation des hydrates de carbone et peut-être aussi de la décomposition de la molécule albumineuse.

La cellule adipeuse a pour fonction d'emmagasiner la graisse et peut-être aussi de la modifier, c'est une glande unicellulaire. D'autres éléments anatomiques, cellules plates du tissu conjonctif, cellules du cartilage, cellules du foie, prennent part également, avec une activité moindre et comme à titre auxiliaire, à la fonction de recevoir en réserve et d'élaborer les graisses. En résumé, la *stéatogénie* est un processus actif dépendant de la nutrition générale, au même titre que la glycogénie, et susceptible de variations dans son activité, pouvant être diminué, augmenté ou perverti.

Presque partout où il y a du tissu conjonctif, il peut y avoir des cellules adipeuses, en exceptant les parenchymes pulmonaire, hépatique, splénique, rénal et encéphalique. On se fera une idée de l'importance de la fonction stéatogène, en réfléchissant que la quantité de tissu adipeux contenue à l'état normal dans le corps est évaluée à 1/20 du poids total, soit 2 ou 3 kilogrammes pour un adulte de 65 kilogrammes, 5 pour 100 chez l'homme, 6 pour 100 chez la femme (Béclard, Quesnay, Bouchard).

Comment la graisse arrive-t-elle à la cellule adipeuse, comment en sort-elle, pourquoi s'y accumule-t-elle en excès chez les obèses? — La graisse pénètre dans l'organisme par la voie alimentaire, mais non pas exclusivement sous la forme de matières grasses; nous verrons plus loin que, d'après les physiologistes contemporains, notre économie fabrique de la graisse avec les matières albuminoïdes, et que les matières hydro-carbonées (féculents et sucres) contribuent indirectement à favoriser l'accumulation de la graisse dans nos tissus.

Quand les matières grasses contenues dans les aliments arrivent dans le tube digestif, elles subissent diverses élaborations suivant leur nature. Dans l'intestin grêle, sous l'influence du suc pancréatique et de la bile, elles sont émulsionnées, c'est-à-dire divisées en molécules très petites sans subir de modifications chimiques; une partie même est dissoute, mais une partie seulement subit l'élaboration complète, c'est-à-dire le dédoublement en glycérine et en acides gras. La glycérine se combine à l'état naissant avec l'acide phosphorique qu'a mis en liberté l'action de l'acide chlorhydrique du suc gastrique sur les phosphates alimentaires et pénètre dans l'économie comme acide phosphoglycérique. Les acides gras se combinent en général aux bases alcalines pour

former des savons solubles et absorbables. La glycérine et les acides gras sont brûlés facilement dans la circulation par l'oxygène, pour contribuer avec les hydrocarbonés à fabriquer la chaleur et la force et aboutir à former de l'eau et de l'acide carbonique.

Les graisses qui n'ont pas été décomposées dans le tube digestif, soit qu'elles restent à l'état d'émulsion, soit même qu'elles aient été absorbées comme graisse neutre dissoute, s'oxydent beaucoup plus lentement que la glycérine et les acides gras. Elles sont alors saisies par les cellules adipeuses, dans lesquelles elles s'enkystent pour ainsi dire. C'est dans le tissu cellulaire sous-cutané, intermusculaire, que la graisse se dépose d'ordinaire; si elle circule en excès, elle s'arrête aussi dans celui qui constitue la trame des organes. Elle se fixe encore dans les cellules du foie, temporairement à l'état physiologique, d'une manière permanente dans certains états pathologiques.

Quand il est nécessaire que l'organisme fabrique plus de chaleur et de force, l'oxydation de la graisse circulante n'y suffisant plus, les réserves de graisse contenues dans les éléments anatomiques sont reprises et se trouvent à leur tour brûlées par l'oxygène, si la respiration accélérée en fait pénétrer dans le sang et dans les tissus la quantité convenable.

Mais toute la graisse de l'organisme n'a pas pour origine la graisse contenue dans les aliments. Il est démontré que la destruction des albuminoïdes engendre de la graisse, et cela par plusieurs arguments. Les recherches des chimistes ont prouvé que l'albumine, en se décomposant, donne naissance à deux ordres de produits : les uns azotés comme la leucine, la tyrosine et leur dernier terme d'oxydation, l'urée; les autres ne contenant pas d'azote et analogues par leur composition aux produits issus de la destruction des corps gras et des hydrocarbures. D'ailleurs, lorsque les tissus des parenchymes se mortifient sans qu'une quantité d'oxygène suffisante leur soit fournie pour les détruire complètement, leur nécrobiose consiste en une stéatose progressive des éléments anatomiques.

On a souvent cité l'expérience de Pettenkofer et Voit. Un chien est nourri uniquement avec de la viande totalement dépouillée de graisse. Si on lui en donne une quantité suffisante, égale à un vingtième de son poids, il vit et ne dépérit pas; si même on lui en fournit une quantité supérieure à un vingtième, il engraisse. Dans ces conditions, il excrète une somme d'urée considérable, représentant la totalité de l'azote ingéré; mais, si l'on retrouve dans les urines tout l'azote de l'alimentation, une partie du carbone a disparu et ne se retrouve pas dans l'excrétion pulmonaire; c'est ce carbone fixé dans les tissus qui a servi à fabriquer la graisse, cette graisse a donc pour origine l'albumine.

Cette expérience de Pettenkofer et Voit est complétée par les suivantes. Si, continuant à nourrir le chien avec de la viande principalement, on ajoute à son alimentation un peu de graisse, on constate que, pour le maintenir en équilibre de poids, il suffit d'une quantité de viande trois ou quatre fois moindre, et l'azoturie diminue.

Si l'on ajoute à la viande et à la graisse des hydrocarbures (sucre, fécule), l'animal excrète encore moins d'azote et son poids augmente.

Ces expériences ont toujours été considérées avec raison comme très suggestives pour l'interprétation physiologique du rôle des matières grasses dans l'alimentation et l'explication pathogénique de l'obésité d'origine alimentaire.

***Anatomie pathologique.*** — L'autopsie d'une personne obèse ne présente guère, à part les lésions qui dépendent de la complication à laquelle elle a succombé, d'autres particularités que la présence des masses plus ou moins considérables de tissu adipeux dans l'hypoderme et les cavités splanchniques, dans les espaces intermusculaires et intramusculaires.

Ce tissu adipeux a conservé d'ailleurs sa structure physiologique; sa couleur est jaune clair au moment de l'ouverture du corps, elle ne tarde pas à devenir plus foncée au contact de l'air; sa consistance est ferme, parce que la graisse est figée dans les vésicules adipeuses par le refroidissement cadavérique.

Quelques chiffres peuvent donner une idée de l'épaisseur que peut atteindre la *couche sous-cutanée*. On a trouvé 12 et 15 centimètres sur la ligne blanche, dont les trousseaux fibreux sont comme dissociés par les lobules adipeux; les divers plans aponévrotiques et musculaires de la paroi abdominale ne pourraient être retrouvés que par une dissection minutieuse. Le pannicule adipeux mesurait 4 pouces d'épaisseur au niveau des pubis dans un cas de Dupuytren.

L'incision de la paroi terminée, on a peine à reconnaître quelquefois le *péritoine* pariétal, et les viscères disparaissent complètement sous la masse informe qui représente les *épiploons* et les *replis mésentériques*. Bonet a cité un mésentère pesant 30 livres, et Boerhaave, un grand épiploon de 10 livres. On trouve généralement peu de sérosité dans les interstices des viscères, même quand l'obèse a succombé en état d'asystolie, et la recherche de certains organes, comme les reins et le pancréas, est assez difficile avec les mains seules, comme on le fait d'ordinaire dans les autopsies; on doit quelquefois les sculpter, pour ainsi dire, dans la masse adipeuse avec le scalpel ou le couteau d'autopsie.

L'*estomac* et les *intestins* sont en général dilatés. Les appendices épiploïques du gros intestin sont comme des stalactites de graisse.

Le *foie* présente d'ordinaire l'aspect du foie gras; plus volumineux qu'à l'état normal, déformé parce que son bord tranchant est arrondi, d'une teinte variant du brun feuille morte au jaune pâle, d'une consistance plus ou moins mollasse, onctueux au toucher, il graisse le couteau qui le coupe et laisse sur le papier une tache huileuse. Il est cependant dans l'obésité pure moins gros et moins envahi par la graisse que dans beaucoup de maladies aiguës et chroniques, comme les ictères graves, le phosphorisme et la phtisie; il y a surcharge graisseuse plutôt que stéatose. La graisse qui est venue se déposer alors dans les cellules hépatiques, qu'elle provienne des résidus de la digestion ou des produits de la désassimilation organique non oxydés, leur est apportée du dehors par la circulation, comme cela arrive physiologiquement pendant la grossesse et l'allaitement; les molécules adipeuses sont incorporées à la cellule, mais elles n'en altèrent ni la forme ni la constitution élémentaire. Frerichs a pu suivre expérimentalement dans tous ses détails le phénomène de la surcharge graisseuse du foie, en nourrissant des chiens avec de l'huile de foie de morue : 24 heures après le début de l'expérience, il vit les cellules hépatiques commencer à devenir troubles; elles se remplissaient de gouttelettes graisseuses au bout de 3 jours, et au huitième jour le noyau cellulaire était presque totalement masqué par de grosses vésicules adipeuses. L'expérimentation a montré encore à Frerichs et à Lereboullet que ce sont d'abord les cellules de la zone extérieure du lobule qui se chargent de graisse et que l'infiltration adipeuse suit une marche centripète. La stéatose hépatique est toujours

limitée aux cellules; ni Lereboullet ni Frerichs n'ont jamais pu constater la présence de la graisse en dehors des cellules. Dans celles-ci elle est probablement toujours à l'état liquide, et les cristaux de margarine, vus dans les éléments stéatosés par Lereboullet, Vogel et Bamberger, paraissent être un produit de dédoublement cadavérique ou le résultat artificiel du mode de préparation anatomique (Rendu).

L'analyse chimique du tissu d'un foie gras a montré (Gairdner) que la quantité d'eau y était au minimum, que la quantité de graisse qui, à l'état normal forme 1 à 4 pour 100 du tissu, peut s'élever jusqu'à 30 et même 80 pour 100 (Frerichs). On y trouve la leucine et la tyrosine, et le sucre comme à l'état normal. Mais l'accumulation de la graisse dans les cellules hépatiques paraît entraver la sécrétion biliaire : dans le foie gras des obèses on a souvent trouvé la vésicule et les gros canaux biliaires plus ou moins vides ou remplis de mucus, ceux-ci présentant des dilatations sacciformes et une muqueuse turgescente (Ranvier). Ritter a signalé la bile incolore, quoique de composition normale ; le protoplasma de la cellule hépatique, une fois imprégné de molécules graisseuses, semble donc être incapable de former comme d'ordinaire le pigment biliaire.

Si l'on trouve seulement la surcharge graisseuse ou la stéatose du foie dans l'obésité simple, quand l'obèse était en même temps un alcoolique, — et nous savons combien l'alcoolisme favorise l'obésité, — il y a vraiment stéatose du parenchyme hépatique, dégénérescence de la cellule, dont le protoplasma lui-même s'est transformé en globules adipeux par suite de dédoublements chimiques encore imparfaitement connus. Il y a généralement alors un certain degré de sclérose ; le tissu hépatique est plus ferme à la coupe, et les îlots lobulaires en dégénérescence graisseuse sont circonscrits et échancrés par des travées fibreuses.

Lorsque l'obèse a succombé à l'affaiblissement progressif de son cœur, le foie peut présenter des caractères différents ; c'est-à-dire que la congestion veineuse peut prédominer sur l'état graisseux ; l'aspect de l'organe est celui du foi muscade.

Quand on a dégagé, non sans difficulté, les *reins* de leur atmosphère graisseuse, on ne les trouve souvent pas notablement altérés ; congestionnés, si l'obèse a succombé à l'asphyxie graduelle, ils peuvent, dans les cas extrêmes et surtout chez les alcooliques, être infiltrés dans les éléments épithéliaux de leurs canalicules urinifères par de fines granulations graisseuses.

Le *pancréas* est enfoui dans la graisse, qui en dissocie pour ainsi dire les lobules.

Il n'y a rien de particulier à dire de la *rate*, sinon qu'elle est congestionnée, quand il y a eu asystolie.

Chez la femme, l'*utérus* et les *annexes* sont comme aplatis dans le petit bassin et dépourvus de la mobilité relative dont ils jouissent d'ordinaire. Nous y reviendrons à propos des troubles de la fonction génitale qui sont si fréquents chez les femmes obèses. Chez elles les *mamelles* acquièrent un volume parfois extraordinaire ; la glande finit par être étouffée sous l'infiltration adipeuse, et l'atrophie des acini explique la pauvreté de la sécrétion lactée.

L'accumulation de la graisse dans la cavité abdominale ayant pour résultat de refouler le diaphragme en haut, la cavité thoracique, déjà diminuée de volume par la voussure du diaphragme, l'est encore par la surcharge graisseuse du

*médiastin*, l'épaississement des couches cellulo-adipeuses sous-pleurales et sous-péricardiques; aussi les *poumons* sont-ils petits en général, malgré l'emphysème dont ils présentent assez souvent les altérations. Ils sont congestionnés en cas d'asystolie terminale.

Le *cœur* est en général altéré à un degré quelconque chez les obèses, mais ces altérations sont variables. Outre l'existence de l'épaisse couche de graisse qui le recouvre et des prolongements graisseux du péricarde qui rappellent les appendices épiploïques du gros intestin, il faut signaler soit l'augmentation de volume totale avec dilatation générale, tantôt l'hypertrophie du ventricule gauche et la dilatation des cavités droites, tantôt l'atrophie générale. Le ventricule droit est toujours plus envahi par la graisse que le gauche. Dans tous les cas, à la coupe, le myocarde apparaît d'une couleur moins rouge qu'à l'état normal; sa teinte est feuille morte ou même se rapproche du jaune chamois. Il est anémique par suite de la compression que subissent les coronaires dans une gangue adipeuse. Sa consistance est diminuée, le doigt peut le pénétrer, et l'on s'explique les ruptures quasi spontanées du cœur chez ces individus à cœur gras sous l'influence d'un effort insignifiant pour d'autres. Dans le cœur comme dans le foie il faut distinguer la surcharge, l'infiltration, et la dégénérescence graisseuse. Sur la coupe du cœur on voit la graisse parasite disposée sous forme de stries ou îlots jaunâtres qui s'interposent entre les fibres musculaires rouges; celles-ci, d'abord dissociées et comprimées par atrophie, finissent par disparaître, infiltrées elles-mêmes de gouttelettes graisseuses.

On peut constater des traînées de vésicules adipeuses dans la tunique interne de certains *vaisseaux*, notamment de l'aorte.

Le *sang* est noir et diffluent dans le cas de mort par asystolie. Mais d'une façon générale il présente surtout une adultération du sérum par la graisse. Dès 1856, Smith avait signalé l'aspect huileux ou laiteux que peut offrir le sang, chez certains sujets atteints de dégénérescence graisseuse généralisée du cœur et des artères, par suite de la présence de gouttelettes solubles dans l'éther. Les recherches précises des chimistes contemporains nous renseignent sur la réalité et le degré de cette *lipémie*. A l'état normal le sang renferme pour 1000 1,2 à 1,7 de matières grasses (y compris la cholestérine). M. Demange nous apprend que, d'après quatre analyses du professeur Ritter (de Nancy), le sang des obèses peut contenir 4 à 5 fois plus de matières grasses qu'à l'état normal : la graisse peut s'élever à 4,12 pour 1000 et la cholestérine jusqu'à 1,05. Les différences entre l'état normal et l'état pathologique peuvent être colossales dans les faits expérimentaux d'engraissement artificiel : le sang d'une oie maigre contient 2,58 de graisse pour 1000; quand elle a été engraissée, la quantité peut être de 15,57 ; le sang dans ce cas a une teinte café au lait.

***Symptômes.*** — L'obésité s'établissant d'ordinaire progressivement par exagération de l'embonpoint, les symptômes se bornent pendant un temps variable à l'augmentation des dimensions de certaines parties du corps et à une atteinte portée à l'harmonie des formes. Ces signes sont plus ou moins apparents suivant la taille de l'individu; s'il est de petite stature, la saillie de l'abdomen, l'élargissement du cou offenseront plus vite le regard.

L'obésité, quand elle ne débute pas dès l'enfance, n'envahit pas toutes les régions simultanément avec la même abondance; ses localisations diverses dépendent en partie des occupations et des actes musculaires de l'obèse;

l'officier de cavalerie n'engraisse pas de la même façon que le prêtre, l'homme de bureau ou l'athlète de foire; la femme engraisse autrement que l'homme. Ces particularités s'expliquent à peu près par la résistance mécanique qu'opposent à la surcharge graisseuse les régions auxquelles on imprime des mouvements fréquents et par l'intensité plus grande des oxydations locales.

Les femmes engraissent plus vite des épaules et des seins.

La localisation prédominante de l'adipose à la partie supérieure du corps affecte les joues, qui peu à peu se transforment en bajoues tombantes; l'arête du maxillaire disparaît et le menton à triple saillie vient mourir dans un cou proconsulaire; la nuque se boursoufle en effaçant la concavité qui existe normalement entre l'occipital et l'apophyse épineuse de la proéminente. Les mouvements de la tête et du cou deviennent de plus en plus difficiles; non seulement on ne soupçonne plus les sterno-mastoïdiens, ni les clavicules, mais c'est à peine si les plis de la peau se déplacent. Telle est l'image qu'offre le buste d'un Vitellius.

Chez les femmes, les seins, après s'être accrus dans tous les sens et avoir fait saillie en avant et sur les côtés, tombent par leur propre poids et s'allongent; on peut les voir descendre plus bas que l'ombilic. Chez un homme encore jeune, Schæffer a vu des seins plus volumineux que ceux d'une femme en lactation [1].

Les gros mangeurs et les gens sédentaires prennent d'abord et surtout du ventre; pour les premiers, l'existence fréquente de la dyspepsie et du tympanisme contribue à la saillie abdominale. A un degré plus avancé, le ventre, après avoir pointé en avant, s'abaisse et tombe sur les cuisses jusqu'aux genoux (Schæffer), masquant les organes génitaux, que la graisse respecte; la verge et le scrotum étaient si complètement cachés, dans un cas célèbre, qu'au moment de la miction l'urine semblait sourdre d'un sinus compris entre les saillies des cuisses et de l'abdomen. Ces régions sont alors le centre d'un eczéma intertrigineux permanent.

L'adipose des membres fait disparaître les méplats et les fossettes des épaules et des coudes, des fesses et des genoux; ils deviennent informes. La séparation des mains et des avant-bras, des pieds et des jambes ne se reconnaît plus qu'à des sillons linéaires profonds accusés par les boursouflures de la peau au-dessus et au-dessous. L'individu marche les bras écartés du corps, les cuisses et les jambes écartées l'une de l'autre. Puis il cesse de pouvoir marcher, ne peut plus sans aide se mettre debout, ni même s'asseoir seul quand il est couché. Il lui est d'ailleurs presque impossible de rester couché à cause de la dyspnée, et on le trouve assis sur son lit, ayant derrière lui un grand nombre d'oreillers et de coussins de formes variées, à l'aide desquels on cherche à le caler dans une position qui ne lui soit pas trop incommode.

La plupart des actes de la vie, manger à table, uriner ou aller à la garde-robe, deviennent successivement difficiles ou impossibles, sans l'aide de son entourage, dans les formes graves de l'obésité; le coït, après n'avoir été possible que dans certaines positions, est définitivement entravé; d'ailleurs l'ardeur génitale est en général refroidie et même éteinte de bonne heure chez les hommes.

(1) Il y a deux difformités ethniques dont l'une au moins est une localisation de l'adipose : la *stéatopygie*, qui existe à divers degrés chez les Hottentotes et constamment chez les Boschimanes, consiste en une hypertrophie énorme du pannicule adipeux de la région fessière; quant au *tablier* des Hottentotes, il est constitué par une hypertrophie des petites lèvres, qui peuvent atteindre 15 à 18 centimètres, disposition dont on trouve, paraît-il, l'analogue chez les femelles des singes anthropoïdes.

Chez les femmes, la *fonction génitale* est troublée de plusieurs manières. Les jeunes filles obèses ont en général une première menstruation précoce. Schæffer cite un cas à 7 ans; Percy et Chambers, à 2 ans. Mais l'écoulement menstruel n'est régulier ni comme date ni comme intensité : l'*aménorrhée* est fréquente; on observe aussi des *ménorragies* ainsi que dans certaines chloroses. Enfin la stérilité est très commune.

Hippocrate avait déjà vu que la *conception* devient impossible chez les femmes excessivement grasses; la raison qu'il en donnait était que l'épiploon déprime par son poids l'orifice de l'utérus, de sorte que la liqueur séminale ne peut parvenir dans la cavité de ce viscère. Les causes de l'infécondité sont probablement complexes : il faut faire une part au volume du ventre, du mont de Vénus, des grandes lèvres, des cuisses et des fesses qui rendent dans certains cas le rapprochement sexuel incomplet; une autre, à la diminution de l'appétit génésique chez la femme, qui ne trouve plus d'attrait à l'acte vénérien parce que la graisse a émoussé la sensibilité des nerfs des parties génitales, et au peu de plaisir qu'y trouve le mari; les déviations utérines par le poids des autres organes abdominaux doivent entrer en ligne de compte, comme le pensait Hippocrate; mais il y a lieu surtout d'admettre un trouble de l'ovulation dépendant du trouble nutritif général : Kisch a constaté la diminution de l'hémoglobine chez les femmes mariées stériles. Sur 54 femmes mariées obèses, 7 étaient stériles; l'ovule perd ses qualités ordinaires, devient moins apte à être fécondé, de même qu'il est moins régulièrement expulsé par l'ovaire et circule moins facilement dans la trompe par suite du ralentissement général de la circulation, de l'atonie des organes contractiles et de la moindre activité des épithéliums vibratiles. Ce qui doit faire admettre que la nature même de l'ovule est en cause, c'est que la stérilité est fréquente, même chez des femmes encore modérément obèses, à propos desquelles il n'y a pas lieu d'invoquer les raisons d'ordre mécanique, instinctif et passionnel citées plus haut.

D'ailleurs chez l'homme obèse l'examen microscopique a permis de constater la faible activité, la rareté des spermatozoïdes, et même l'azoospermie complète.

C'est par l'*examen du poids* que l'on contrôle d'abord les progrès de l'obésité en consultant la table de Quetelet rapportée précédemment. Les modifications que l'obésité fait subir au poids et aux proportions morphologiques du corps sont très variables. Les poids les plus fréquemment observés chez les adultes sont de 90 à 100 kilogrammes; dans ces limites, pour une personne de taille moyenne, l'obésité est au premier degré. Il est assez fréquent de trouver 150 à 175 kilogrammes : on peut appeler ces chiffres obésité du deuxième degré ou moyenne, 200 kilogrammes constituent une obésité rare, grave. Il faut ranger parmi les exceptions les obésités de 240 kilogrammes (Frank) chez une femme de 56 ans, de 325 kilogrammes chez un homme qui mesurait 15 pieds anglais de circonférence, et enfin, on cite comme monstruosité le chiffre de 490 kilogrammes chez un homme (Wadd).

L'obésité peut frapper de très jeunes sujets. Il y a d'abord une obésité *congénitale* qui quelquefois disparaît après l'allaitement. Mais des enfants nés avec un poids et un volume ordinaires ont pris un accroissement extraordinaire dès les premières années. Pour citer des chiffres, Hildmann parle d'un enfant de 5 ans et 10 mois qui, mesurant $1^m,15$ de longueur, avait $1^m,30$ de circonférence au niveau de l'ombilic. Deux enfants de 4 ans pesaient, l'un 82 livres (Kaestner),

l'autre 157 livres (Benzenberg); Bartholin a vu un enfant de 10 ans pesant 200 livres. Coë nomme l'Anglais Bright qui pesait 140 livres à 10 ans, et qui à sa mort en pesait 616. Marcé parle d'un enfant de 13 ans et demi dont la taille était de $1^m,30$, la circonférence de l'abdomen à l'ombilic de $1^m,33$ et qui pesait 107 kilogrammes. Percy et Laurent virent à Paris une jeune Allemande de 20 ans qui pesait 450 livres; elle en avait pesé 13 à la naissance, 42 à 6 mois, 150 à 4 ans; sa taille était de 5 pieds 5 pouces, et sa ceinture exactement de même circonférence. Aran parle d'une jeune fille de 25 ans qui pesait 200 kilogrammes et mesurait $1^m,55$ de circonférence ombilicale. Le tour du corps peut même dépasser la taille, comme chez la femme Clay, citée par Dupuytren; elle n'avait que 5 pieds 1 pouce de haut,et sa circonférence était de 5 pieds 2 pouces.

La *force musculaire* est plutôt diminuée chez les obèses; cependant nos athlètes forains, et assez souvent même les athlètes antiques, avaient pu concilier passagèrement le développement musculaire et une assez grande quantité de graisse; c'est affaire d'entraînement à la fois gymnastique et diététique. Mais l'équilibre est rarement conservé. Certains groupes musculaires peuvent dans quelques professions, grâce à l'exercice, avoir conservé leur activité et leur énergie, malgré l'obésité générale et l'affaiblissement des autres. On a vu des pianistes et des harpistes d'une souplesse de doigts merveilleuse malgré leur obésité.

Il en est de même de l'activité cérébrale et de la finesse d'esprit qui se rencontrent de temps en temps chez les obèses voués aux professions libérales. Mais ces exceptions, dont plusieurs sont historiques, ne peuvent faire oublier que l'*apathie intellectuelle* est la règle.

Les obèses dorment beaucoup, et même pendant le jour, particulièrement après les repas; ils n'arrivent pas tous au même point que Denys, tyran d'Héraclée, qu'on ne pouvait tirer de sa torpeur qu'en lui enfonçant des aiguilles dans la peau ou en le couvrant de sangsues.

L'un des premiers symptômes accusés par les obèses est l'*essoufflement;* il leur devient pénible d'accélérer le pas et de monter l'escalier. Cette anhélation reconnaît plusieurs causes : ils ont d'abord un poids plus considérable à mouvoir, puis le jeu du diaphragme est entravé par les masses graisseuses contenues dans l'abdomen, par l'augmentation du volume du foie, par la distension habituelle de l'estomac et des intestins; l'expansion pulmonaire est limitée par le coussinet adipeux sous-pleural; le cœur, qui est un des premiers organes que la surcharge graisseuse atteigne, se trouve gêné dans sa locomotion intra-péricardique.

Enfin il existe chez beaucoup d'obèses un *état anémique* caractérisé par une lésion globulaire, une diminution de l'hémoglobine. La gêne du cœur se traduit par des palpitations, auxquelles s'ajoutent plus tard des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, et à un degré plus avancé l'œdème malléolaire, d'abord visible seulement le soir, après la fatigue de la station diurne, et disparaissant par le repos au lit, enfin plus tard permanent comme chez les cardiaques.

Ce sont les *troubles circulatoires* qui menacent principalement les obèses; c'est d'après leur importance que s'établit le pronostic, et ce sont eux qui s'opposent presque toujours au succès du traitement. Aussi méritent-ils un examen approfondi. Le pouls, disent certains auteurs, est beaucoup plus fréquent qu'à

l'état normal, il n'est pas rare qu'il reste à 100 pulsations, même au repos. Il est souvent arythmique. Mais les recherches les plus précises faites dans ces dernières années par Kisch (de Marienbad) au moyen du sphygmographe, sur 400 cas d'obésité, ont conduit ce médecin à établir quatre catégories parmi les malades dont le cœur est envahi par la graisse. Chez 36 pour 100 de ces malades, le pouls était plus lent qu'à l'état normal; il s'agissait surtout de femmes de 35 à 50 ans, pesant de 84 à 160 kilogrammes. Elles présentaient seulement une légère dyspnée d'effort, et l'examen stéthoscopique du cœur était négatif. Chez 32 pour 100, le pouls était dicrote, les malades étant en général des femmes jeunes très anémiques ou des femmes d'âge moyen très obèses; le pouls était faible, plus fréquent qu'à l'état normal, l'auscultation et la palpation attestaient aussi l'affaiblissement cardiaque, les malades accusaient des palpitations, la dyspnée au moindre effort, l'anxiété précordiale. Dans 24 pour 100 des cas, il s'agissait d'obèses de 50 à 60 ans, présentant les signes de la tension artérielle excessive, c'étaient des artério-scléreux : le pouls était plein, le cœur hypertrophié, son deuxième bruit aortique renforcé; les malades se plaignaient de vertiges, d'une dyspnée intense avec accès d'asthme. Enfin le plus petit nombre des malades (7 pour 100), sujets jeunes ou d'âge moyen, avaient le pouls faible et fréquent avec arythmie et intermittences, dyspnée extrême; c'étaient de vrais cardiopathes.

Il résulte de ces constatations qu'on doit considérer comme les étapes successives de l'état de la circulation chez les obèses : d'abord un peu de dyspnée à l'occasion des efforts avec précipitation passagère du pouls, puis la dyspnée habituelle avec palpitations, anxiété précordiale, accélération constante et faiblesse du pouls; plus tard arythmie, intermittences, coïncidant avec les signes stéthoscopiques de parésie du cœur et de dilatation de ses cavités droites, asystolie progressive. Cette marche est surtout celle qu'on observe chez les femmes, les sujets jeunes atteints d'obésité héréditaire précoce. Chez les sujets qui sont devenus obèses à l'âge moyen de la vie, ou qui sont en même temps alcooliques, l'artério-sclérose, qui a précédé l'obésité ou évolué en même temps qu'elle, donne sa note personnelle de surtension du pouls, d'hypertrophie du cœur, d'aortisme. Chez ces derniers les dangers ne sont pas tout à fait les mêmes que chez les premiers; si comme ceux-ci les obèses artério-scléreux peuvent aboutir à l'asthénie cardio-vasculaire avec la mort lente en asystolie, ils succombent plus souvent à des ruptures vasculaires, à des accidents d'angor pectoris, à l'urémie, résultant de l'artério-sclérose rénale.

La connaissance du mauvais état de la circulation chez les obèses doit faire redouter pour eux toutes les influences qui peuvent en modifier brusquement le rythme (les émotions subites comme les efforts violents, et les médicaments comme le chloroforme, le chloral, l'acétanilide, etc.).

Est-ce aussi à la mauvaise répartition du sang dans les canaux vasculaires qu'il convient d'attribuer les hémorragies qui ne sont pas rares chez les obèses : épistaxis, hémoptysies? L'infiltration adipeuse des parois vasculaires ou un autre genre de fragilité scléreuse par suite du trouble général de la nutrition, les altérations du foie qui modifient la composition chimique du sang sont peut-être aussi des facteurs d'hémorragies dans l'obésité.

La *mort subite* a été notée dans 19 cas d'obésité par Maschka : 12 fois elle devait être causée par un œdème pulmonaire aigu dont le facteur primitif était l'état gras du cœur ou la sclérose artérielle, 6 fois par hémorragie cérébrale,

1 fois par rupture du cœur. Kisch [1], qui a fait 18 autopsies, a vu 12 fois l'artério-sclérose sans rupture du cœur, tandis que Quain a relevé 28 fois la rupture du cœur sur 83 cas de mort subite.

D'après la coloration des téguments on a distingué les *obèses pléthoriques* et les *obèses anémiques* : les premiers ayant toujours le visage rouge et congestionné, les lèvres bleuâtres, les conjonctives injectées de sang, les ailes du nez et les joues sillonnées de veinules distendues, se plaignant d'éblouissements et de tintoin ; — les autres ayant la peau blafarde et les muqueuses exsangues, des bruits de souffle dans les vaisseaux, de la tendance aux lipothymies. Cette anémie de certains obèses ne consiste pas en une diminution notable du nombre des globules ; M. Bouchard a constaté même que les globules se maintiennent généralement au-dessus de 5 500 000 par millimètre cube. Mais, d'une part, le sang fait défaut en totalité chez les obèses par suite d'une irrigation insuffisante, d'une diminution dans le débit du liquide nourricier; d'autre part, chez certains obèses les globules rouges contiennent trop peu d'hémoglobine.

Relativement à l'insuffisante irrigation des tissus, M. Bouchard insiste sur une variété d'obésité qui s'observe chez les enfants, qui n'est pas rare chez les enfants israélites, qui se développe avec l'âge, qu'on ne parvient pas à guérir, mais qu'on peut réprimer par des soins hygiéniques permanents. C'est ce qu'on a très justement appelé la *chlorose des géants*. Chez ces individus, il y a une étroitesse congénitale de tout le système vasculaire; le cœur est petit, l'aorte petite, l'artère pulmonaire est petite; les poumons sont étroits, le foie est exigu; et avec cela le corps est grand, les muscles volumineux. Ces sujets deviennent obèses dès les premières années de l'existence, et avec les années cette obésité devient monstrueuse. Il y a chez eux disproportion entre l'appareil qui distribue l'oxygène et les appareils qui le consomment et, quoique leur sang puisse avoir la richesse relative normale, quoique chaque millimètre cube renferme plus de 5 000 000 de globules, la masse totale du sang est inférieure à ce qu'elle devrait être, les oxydations sont entravées par une sorte d'anémie relative. Dans l'obésité vulgaire, la même anémie existe, mais elle se produit secondairement. L'exubérance du tissu adipeux, qui distend la peau et les aponévroses, comprime les organes et détermine l'affaissement de ceux qui peuvent se vider de leur contenu liquide. Ainsi s'explique comment chez ces malades on peut constater les signes cliniques de l'anémie, alors que l'hématimètre démontre une proportion de globules rouges plutôt augmentée.

Les recherches de H. Kisch sur la richesse du sang en hémoglobine dans la lipomatose [2], basées sur le dosage de ce corps chez 100 polysarciques, lui ont fait constater que l'hémoglobine était augmentée chez 79 obèses (52 hommes et 27 femmes), diminuée chez 21 (7 hommes et 14 femmes) ; ainsi la polysarcie pléthorique serait 7 fois plus fréquente chez les hommes que la forme anémique. Le maximum d'hémoglobine se rencontre chez les obèses par hérédité, les gros mangeurs; le minimum, chez les obèses syphilitiques, alcooliques ou descendants de tuberculeux. Chez les femmes, celles qui avaient le maximum d'hémoglobine étaient à l'époque de la ménopause; les plus appauvries en hémoglobine étaient des jeunes filles atteintes de troubles menstruels.

L'anémie n'est d'ailleurs qu'un des signes d'un trouble général de la nutrition plus profond et plus intime; chez les obèses pléthoriques la nutrition

(1) *Berlin. klin. Woch.*, février 1886.
(2) *Zeitschr. f. klin. Med.*, t. XIII, p. 550.

est également troublée. Le ralentissement des oxydations est attesté par la diminution de la quantité d'acide carbonique exhalé par la respiration et par l'abaissement de la température centrale, que M. Bouchard a signalé en 1874. Le matin, au réveil, le thermomètre marque dans le rectum de 36°,7 à 37°. Dans la journée et surtout après les repas la température se relève et les oscillations diurnes sont plus accusées que dans l'état de santé.

La *polyurie* avec ou sans azoturie a été observée chez des obèses (A. Voss[1]).

L'analyse des *urines* donne encore la preuve d'un trouble de la nutrition chez les obèses. Dans la majorité des cas (30 fois sur 59 cas, Bouchard) l'urée diminue : elle est inférieure au taux normal du tiers ou de la moitié, par conséquent la matière azotée est détruite en quantité inférieure à la normale, elle est poussée à un moindre degré d'oxydation, puisque fréquemment l'acide urique est en excès. Les phosphates sont habituellement diminués.

L'équilibre d'azote peut être maintenu chez les obèses même quand ils suivent un régime destiné à les faire maigrir. Car Von Noorden (*Arch. f. Physiol.*, 1893), a constaté un léger gain d'azote chez un sujet de 99 kilog. 50, ayant maigri de 5 kilos en 20 jours sous l'influence d'un régime des plus restreints : 125 grammes d'albumine, 25 à 45 grammes de fécules et 65 grammes de graisse par jour pendant les 11 derniers jours.

Si l'*anazoturie* est la règle chez les obèses, il y a des cas où le taux de l'urée est normal (15 fois sur 59, Bouchard); il y en a même où il est augmenté (14 fois sur 59). Cette azoturie exceptionnelle est importante à connaître au point de vue du traitement. M. Alb. Robin a indiqué avec précision l'influence que devait avoir la recherche du taux des oxydations et a trouvé dans le rapport du chiffre de l'urée au poids des matériaux solides (coefficient d'oxydation) la base des indications au point de vue de la diététique des liquides. Nous reviendrons sur ce point à propos du traitement.

Chez les obèses dont la graisse est fournie par une désassimilation exagérée de la substance azotée en présence d'une quantité d'oxygène relativement insuffisante, a fait remarquer M. Bouchard, une portion de la substance protéique désassimilée peut n'être pas transformée en urée et être éliminée par les reins à l'état de substance albuminoïde, altérée, dialysable. On constate assez souvent dans l'urine des obèses azoturiques de petites quantités d'albumine non rétractile, qui est l'indice d'un état dyscrasique et non le signe révélateur d'une néphrite.

D'anciens auteurs ont décrit sous le nom de *lipurie* la présence de gouttelettes de graisse dans les urines de certains obèses. La confusion a pu être faite avec la chylurie symptomatique de parasites des voies urinaires et du sang.

Il n'est pas rare non plus de rencontrer la *glycosurie* chez les obèses; il s'agit dans beaucoup de cas de diabète vrai ; ce qui n'est pas pour surprendre, puisque le diabète et l'obésité sont proches parents; mais il existe aussi une glycosurie d'origine alimentaire et hépatique. On sait depuis les travaux de Colrat, Lépine, Bouchard et G. H. Roger que, chez certains individus dont le foie est altéré anatomiquement ou troublé physiologiquement, le sucre des aliments, au lieu d'être arrêté par les cellules hépatiques, transformé en glycogène et emmagasiné provisoirement pour être livré peu à peu à la consommation du sang et des tissus, ce sucre passe à travers le foie pour arriver directement dans le sang

[1] Ueber Diabetes insipidus und adipositas universalis. *Berlin. klin. Woch.*, janv. 1891.

et s'éliminer par les urines. Le caractère de cette glycosurie alimentaire est d'être intermittente, d'apparaître peu de temps après l'ingestion d'aliments féculents ou sucrés et de disparaître quand la digestion est terminée. Elle coïncide généralement avec un foie augmenté de volume.

Presque toujours chez les obèses on trouve l'oxalate de chaux dans les urines, parce que le vice général de la nutrition qui entrave les oxydations ne nuit pas seulement à la combustion des graisses, mais empêche aussi la destruction des acides organiques.

C'est également l'insuffisante destruction des acides gras volatils qui communique à la *peau* des obèses une fétidité habituelle; l'élimination de ces acides en quantité excessive irrite les glandes sébacées et les téguments de certaines régions; il est fréquent d'observer chez eux l'érythème intertrigineux, l'acné et l'eczéma par suite de l'accumulation dans les replis cutanés de graisse, de cellules épidermiques, dont les sueurs abondantes amènent la macération et la desquamation.

Ainsi la séborrhée et l'hyperhydrose s'observent fréquemment chez les obèses avec leurs conséquences : la chute des cheveux, les douleurs névralgiques, la sciatique [1], les myosalgies, les affections catarrhales des voies respiratoires consécutives aux refroidissements amenés par l'évaporation des sueurs.

Dercum (*Amer. J. of med. Sc.*, nov. 1892) a décrit sous le nom d'*adipose douloureuse* trois cas rappelant l'obésité, mais associés à des symptômes nerveux particuliers. Des tumeurs graisseuses apparaissaient en diverses régions (membres, tronc, cou et foie) d'une manière irrégulière, accompagnées ou suivies de phénomènes douloureux, quoiqu'il y eût anesthésie cutanée, et avec diminution de la transpiration. Dans les 3 cas il y eut des hémorragies diverses (hématémèse ou épistaxis, métrorragie ou purpura). Dans deux cas où la mort survint par affaiblissement progressif, on trouva les corps thyroïdes indurés et infiltrés de matière calcaire. Il paraît probable que ces cas ressortissent au myxœdème plus qu'à l'obésité.

Les *fonctions digestives* s'accomplissent chez les obèses d'une manière très variable. Il en est dont l'appétit est superbe et qui peuvent le satisfaire sans incommodité notable, du moins pendant un certain temps. Sans insister sur les exemples pantagruéliques de cet Anglais, cité par Heysler, qui consommait par jour 18 livres de bœuf, et de l'obèse qui mangeait, suivant Stœber, un veau dans sa journée, nous voyons qu'en général les obèses sont gros mangeurs. Ils sont aussi, et peut-être plus souvent encore, grands buveurs, même avant d'être diabétiques. Non seulement ils boivent beaucoup en mangeant, mais ils aiment à se rafraîchir souvent entre les repas : une dame extrêmement obèse, qui venait consulter M. Bouchard, ne put se retenir de lui demander quelques minutes après son arrivée la libre disposition d'une carafe d'eau; cette dame avait, en même temps que l'obésité, une polyurie insipide.

Il est rare que tous ces grands mangeurs et grands buveurs ne deviennent pas dyspeptiques au bout de quelque temps; ils ont assez souvent des indigestions; mais on leur trouve assez rarement les signes d'une dilatation de l'estomac : la recherche du clapotage gastrique par la palpation à petites secousses brusques est, à vrai dire, très malaisée, parfois impossible, chez les

(1) Gundrum (d'Escondito-Californie). La sciatique chez les obèses.

obèses, et le son de percussion est fort altéré par l'épaisseur de la paroi abdominale. En tout cas ils accusent les symptômes de la dyspepsie acide (pyrosis, brûlures épigastriques), de la flatulence, du catarrhe gastrique. Ils ont souvent de la constipation; d'autres fois de la diarrhée, des selles pâteuses, copieuses et fétides, quelquefois graisseuses. Picot a extrait des matières fécales 100 à 150 grammes de graisse par 24 heures.

A côté des obèses gros mangeurs (40 pour 100, suivant M. Bouchard), il y en a un nombre plus considérable (50 pour 100) qui ont un régime alimentaire normal, et même 10 pour 100 qui consomment une ration quotidienne inférieure à la normale; l'existence de ces obèses avec une alimentation restreinte est fort importante à enregistrer au point de vue de l'étiologie et de la pathogénie, comme nous le verrons tout à l'heure.

Les *hémorrhoïdes* sont fréquentes chez les obèses pour plusieurs raisons : la circulation veineuse abdominale est entravée par la compression qu'exercent les masses adipeuses, la circulation générale est affaiblie par la diminution de l'impulsion cardiaque; la constipation et la parésie intestinale sont des causes adjuvantes d'ectasie des veines hémorrhoïdales. Enfin et surtout les obèses sont des arthritiques et, comme tels, sujets aux distensions veineuses de toutes sortes, aux hémorrhoïdes, comme aux varices des membres inférieurs et au *varicocèle.*

Le défaut de résistance du tissu musculaire lisse est général chez eux. La fréquence de l'*atonie gastrique et intestinale*, la *flaccidité du scrotum* me paraissent le prouver, comme la facilité avec laquelle se montrent chez eux les vergetures de la peau. Les *vergetures*, qui sont dues pour une part à la déchirure des fibres élastiques (Troisier et Ménétrier), et aussi à l'atrophie paralytique des fibres musculaires lisses du derme, sont certainement dans une large mesure l'effet mécanique de la surdistension chez les obèses, comme chez les femmes enceintes. Néanmoins elles ne se montrent pas toujours dans les régions les plus distendues; la rapidité de leur formation, leur nombre et leur profondeur paraissent dépendre en partie aussi d'un trouble trophique qui les prépare et qui serait, à ce qu'il me semble, particulier aux arthritiques.

L'obésité favorise la production de certaines *hernies* ([1]).

***Étiologie.*** — L'examen des conditions étiologiques dans lesquelles s'observe l'obésité va nous montrer qu'elle est essentiellement une maladie arthritique.

L'opinion vulgaire est que l'obésité dépend surtout de l'excès d'alimentation et de l'absence d'exercice. Mais, si ces deux facteurs sont loin d'être négligeables, la statistique de M. Bouchard, qui portait en 1878 sur 103 cas d'obésité, montre que leur action n'est ni constante ni suffisante. En effet, 40 pour 100 seulement étaient gros mangeurs et 37 pour 100 seulement prenaient trop peu d'exercice en raison de leur indolence ou de leurs fonctions sédentaires.

Qui plus est, 10 pour 100 des obèses mangeaient, comme nous l'avons dit plus haut, une ration alimentaire inférieure à la normale, et 28 pour 100 faisaient plus d'exercice corporel que la moyenne des hommes. Aussi notre maître a-t-il pu dire que « cette maladie des gourmands et des paresseux ne reconnaît pour cause ni l'abus des aliments ni le défaut d'exercice dans la moitié des cas ».

([1]) Busquet, Observation d'obésité avec hernie de la ligne blanche guérie par un traitement hygiénique rationnel. — J. Lucas-Championnière, *Journal de médecine et de chirurgie pratiques.*

Ces deux influences doivent donc être rabaissées au rang de circonstances étiologiques adjuvantes et occasionnelles ; elles ne constituent pas la prédisposition principale.

L'influence du sexe est incontestable (75 femmes contre 36 hommes sur 111 cas de M. Bouchard). Si la femme est exposée deux fois plus que l'homme à l'obésité, c'est non seulement parce qu'elle est plus sédentaire, mais parce que diverses circonstances de sa vie génitale produisent chez elle un trouble profond de la nutrition, en particulier la grossesse : sur 5 femmes obèses il en est une qui l'est devenue à l'occasion de sa première grossesse. Nous reviendrons sur ce fait à propos des causes occasionnelles.

Au premier rang des causes prédisposantes se place l'*hérédité*, soit sous la forme similaire, soit sous l'apparence de la diathèse bradytrophique, l'arthritisme.

L'influence de l'hérédité similaire et directe est attestée par les tables de Chambers et de Bouchard : 46 obèses sur 100, d'après ce dernier, avaient des ascendants atteints d'obésité.

A côté se place la transmission héréditaire d'une disposition, d'un état diathésique, d'une activité nutritive vicieuse qui, ayant engendré chez les parents l'obésité, entre autres maladies, pourra, en se reproduisant chez l'enfant, l'exposer à un certain nombre de maladies, au nombre desquelles se trouve l'obésité.

Sur 94 cas d'obésité, M. Bouchard a trouvé *chez les ascendants*, 45 fois l'obésité, 33 fois le rhumatisme, 28 fois la goutte, 24 fois l'asthme, 14 fois la gravelle, 14 fois le diabète, 12 fois une affection cardiaque (dépendant ou du rhumatisme ou de l'artério-sclérose), 10 fois la migraine, 5 fois la pierre vésicale et 4 fois la lithiase biliaire, 3 fois les névralgies, 3 fois l'eczéma, 2 fois l'albuminurie, 1 fois la dyspepsie, 1 fois l'hystérie, 1 fois la scrofule.

Chez 9 obèses seulement on n'a trouvé aucune influence héréditaire. Or, les principales maladies qui affectent les descendants des obèses sont celles qui font également cortège à l'obésité chez le malade lui-même, car en regard du tableau précédent il suffit de placer le suivant pour s'en convaincre. Chez 108 obèses dont M. Bouchard a relevé minutieusement les *antécédents morbides personnels*, il a trouvé 44 fois la migraine, 42 fois le rhumatisme musculaire (lumbago), 33 fois le rhumatisme articulaire aigu, 16 fois des névralgies (faciale, sciatique), 16 fois le diabète sucré, 13 fois le rhumatisme articulaire chronique, 13 fois la dyspepsie, 13 fois l'eczéma, 10 fois la gravelle urique, 7 fois la lithiase biliaire, 7 fois des hémorragies fluxionnaires, 4 fois une affection cardiaque, 4 fois des hémorrhoïdes, 4 fois l'hystérie, 4 fois l'albuminurie, 3 fois la goutte, 3 fois l'urticaire, 3 fois la scrofule, 2 fois l'asthme et 2 fois la bronchite chronique, 2 fois des affections diverses de la peau.

Il est bien difficile, après avoir examiné ces chiffres, de ne pas accepter que l'obésité complète ce groupe pathologique qui est constitué par le rhumatisme, la goutte, l'asthme, la gravelle, le diabète, la migraine, les névralgies, l'eczéma, la lithiase biliaire, la dyspepsie, les hémorrhoïdes. Ces diverses maladies ont entre elles un lien qui ne paraît plus contestable; Bazin l'avait indiqué sans en rechercher la nature, M. Bouchard l'a démontré, c'est l'arthritisme. M. Lancereaux le proclame aussi sous un autre nom, l'herpétisme.

L'arthritisme est pour M. Bouchard un trouble général de la nutrition qui consiste en un ralentissement des mutations intracellulaires de la matière, c'est

une diathèse bradytrophique. M. Lancereaux fait résider dans un état particulier du système nerveux la prédisposition à ces maladies si diverses.

Pour en revenir à l'obésité, elle apparaît de prédilection chez les fils d'arthritiques, arthritiques eux-mêmes, c'est *une maladie arthritique*.

Le lymphatisme et la scrofule ont été notés par Lugol et Dubourg comme des causes prédisposantes. Mais nous savons que, la tuberculose mise à part, ces deux mots désignent aujourd'hui un tempérament et une diathèse caractérisés par un trouble de la nutrition où le ralentissement domine. Comme l'a dit M. Bouchard, les jeunes arthritiques et les jeunes lymphatiques ont bien des maladies communes : un enfant scrofuleux qui guérit devient le plus souvent un adulte arthritique.

L'obésité peut commencer à la naissance ou débuter peu après ; elle peut n'apparaître qu'à la puberté ou sous l'influence de CAUSES OCCASIONNELLES très diverses, qu'il nous faut maintenant rechercher.

Le *régime alimentaire* peut être défectueux, soit parce qu'il est trop abondant, c'est-à-dire disproportionné avec l'usure organique, soit parce que certaines espèces d'aliments y prédominent. C'est bien moins l'abus des corps gras (lard, beurre, lait, huiles) que celui des farineux ou des sucres qui favorise le développement de l'obésité. Cette infirmité est comparativement plus rare chez les Lapons et les Esquimaux qui se nourrissent presque exclusivement de graisses, mais dont les combustions sont activées par le froid, que chez les Orientaux, particulièrement chez les femmes des harems, nourries d'aliments féculents et sucrés et dont les oxydations organiques sont réduites au minimum.

La *dyspepsie* est souvent accompagnée ou suivie d'obésité. Mais la dilatation de l'estomac n'est pas fréquente chez les obèses. Argument en faveur de la distinction établie par M. Bouchard entre la gastrectasie et la dyspepsie. On peut être dilaté sans être dyspeptique, dyspeptique sans être dilaté; on peut être à la fois dilaté et dyspeptique. Voici comment M. Bouchard explique la relation entre la dyspepsie et l'obésité. Une insuffisante sécrétion de bile alcaline et l'arrivée dans le duodénum des acides de fermentation formés dans l'estomac ont pour effet d'empêcher l'action du suc pancréatique sur les matières grasses. Celles-ci, au lieu d'être décomposées en glycérine et en acides gras, restent à l'état de graisse émulsionnée ou de graisse neutre dissoute; beaucoup plus lentes à s'oxyder quand elles pénètrent sous cette forme dans la circulation, elles peuvent se soustraire aux combustions en s'enkystant dans les cellules du tissu adipeux.

L'usage continuel de l'*alcool*, même quand on n'en ingère que des quantités relativement faibles chaque jour, conduit souvent à l'obésité ; l'alcool, substance de faible capacité calorifique et d'un faible pouvoir osmotique, une fois mélangé au sang, ralentit la pénétration de la matière et de l'oxygène dans les cellules et, en diminuant les oxydations, permet à la graisse de s'accumuler dans les tissus.

La *sédentarité* est aussi une cause occasionnelle d'obésité ; c'est un trait commun à des professions et à des états très divers (moines, prisonniers, gens de bureau, etc.).

Plus encore que la sédentarité habituelle, le passage brusque d'une vie active à une vie sédentaire est une occasion d'obésité; celle-ci atteint promptement beaucoup de commerçants ou d'agriculteurs qui se retirent après fortune faite. Habitués pendant toute leur vie à la nourriture abondante nécessitée par leur

activité physique, ils continuent à la prendre malgré la subite cessation d'exercice ; l'équilibre est rompu entre la recette et la dépense, et l'obésité pléthorique survient.

Une brusque modification des habitudes alimentaires explique encore le cas de cet homme qui vit l'obésité succéder à la cessation de privations. « Enfermé dans Paris pendant le siège, il avait, durant cette longue période, reçu une quantité absolument insuffisante d'aliments, qui avait assez rapidement maigri dans les premiers temps et qui avait ensuite conservé une sorte d'équilibre de son poids. Les mutations nutritives s'étaient probablement accoutumées par le fait de l'habitude à l'exiguité du régime, et en effet, quand les aliments rentrèrent dans Paris, quand il put reprendre son régime normal, il vit en peu de temps survenir non pas le retour de son état primitif, mais une véritable obésité qu'il ne put pas réduire par une surveillance exacte de son alimentation (Bouchard). »

Je rapprocherai de ces changements d'existence et d'habitudes certains genres de vie dans lesquels l'appétit est stimulé habituellement par la vie au grand air (ce qui tend à accroître l'alimentation), sans que les mouvements soient assez multipliés et portent sur un assez grand nombre de muscles pour produire des oxydations suffisantes ; les officiers de cavalerie, les cochers sont dans ce cas ; s'il se joint à ces influences un certain degré d'alcoolisme, l'obésité a les plus grandes chances de s'effectuer. Parmi les boissons qui contiennent de l'alcool, la bière avec sa richesse en dextrine contribue spécialement à faire naître l'adipose. Quand les influences de la sédentarité, de l'alcool et de l'ingestion de substances féculentes ou sucrées s'accumulent, l'obésité s'aggrave encore. Demange, dans sa remarquable monographie (¹), dit spirituellement qu'un excellent lieu d'étude à ce point de vue est l'intérieur d'une brasserie vers dix heures du soir.

Les *pertes de sang*, quelle qu'en soit la cause, particulièrement lorsqu'elles sont fréquentes et peu abondantes, engendrent souvent l'obésité en même temps que l'anémie. Ainsi les ménorragies et métrorragies : on a cité le cas d'une Vénitienne devenue excessivement obèse, quoiqu'elle perdît chaque mois 565 onces de sang par hémorrhagie menstruelle et se fit saigner plusieurs fois par an. Le mode de production de ce genre d'obésité, qui est l'obésité anémique, reconnaît d'une part la diminution dans l'apport de l'agent comburant, l'oxygène, par suite de la diminution du nombre des hématies. Bauer pense en outre qu'après des pertes de sang réitérées les albuminoïdes se détruisent rapidement, ainsi que l'atteste une azoturie excessive ; en même temps on observe une diminution notable de l'élimination d'acide carbonique par la respiration. La destruction des albuminoïdes aurait pour conséquence l'apparition de matériaux hydrocarbonés par un procédé analogue à celui de la formation du sucre chez le diabétique aux dépens de ses albuminoïdes ; ces hydrocarbures, non oxydés, puisque l'oxygène fait défaut, sont la source de l'accumulation de graisse.

C'est par suite de l'insuffisant apport d'oxygène, soit qu'il y ait diminution un ombre des globules, soit que ceux-ci soient moins riches en hémoglobine, que dans la *chlorose* l'obésité n'est pas rare (Immermann).

J'ait déjà dit que chez la femme les différentes *péripéties de la vie génitale*

(¹) Article Obésité. *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales.*

peuvent être des occasions d'obésité. Il en était ainsi 39 fois chez 51 femmes obèses soignées par M. Bouchard; ces circonstances étaient 17 fois la première grossesse, 8 fois le mariage, 5 fois la deuxième grossesse, 3 fois l'apparition des menstrues, 2 fois la troisième grossesse, et 2 fois la quatrième, 1 fois la dysménorrhée et 1 fois la ménopause. L'allaitement prolongé a été cité aussi comme occasion du début de l'obésité, probablement parce que la femme qui allaite mange et boit plus copieusement. Le lien entre l'obésité et les diverses circonstances de la vie sexuelle de la femme est sans doute un trouble nutritif. Pendant toute la vie génitale féminine, les oxydations sont ralenties; elles se ralentissent encore plus quand la sédentarité s'accroît à l'occasion de la grossesse et des époques menstruelles, dont les relations avec la lithiase biliaire sont admises par tous les médecins.

M. Auvard résume en ces termes une étude sur l'influence de la puerpéralité sur la nutrition en général et l'obésité en particulier (*Gaz. des hôp.*, nov. 1888). — La *gestation* est une cause de ralentissement pour les quatre stades de la nutrition : *absorption*, *assimilation*, *désassimilation*, *élimination*, et elle expose à l'apparition de toutes les maladies qui peuvent résulter de ces troubles. — La *régression utérine simple* pendant les suites de couches semble, au contraire, activer tous les stades de la nutrition; elle agit en sens contraire de la gestation, et ramène l'organisme à son état normal. — L'*allaitement*, tout en laissant le processus local de la régression s'effectuer normalement, modifie les conditions de la nutrition. Sous son influence, l'*absorption* et l'*élimination* paraissent *activées*, et, au contraire, l'*assimilation* et la *désassimilation retardées*. — L'allaitement semble donc tenir le milieu entre la gestation et la régression simple; car, de même que la gestation, il ralentit l'assimilation et la désassimilation, mais, contrairement à la grossesse et comme la régression simple qu'il accompagne, il favorise l'absorption et l'élimination. — Quant à l'*obésité*, elle trouve une cause productrice certaine et puissante dans la grossesse : la lactation paraît agir dans le même sens; la régression simple, sans allaitement tendrait au contraire à l'atténuer.

L'obésité est très commune chez les prostituées, qui accumulent l'influence de la sédentarité, des abus sexuels, de l'alimentation abondante et de l'alcoolisme. Chez l'homme, l'activité génitale produit plutôt l'amaigrissement; la continence ou la castration engendrent au contraire l'obésité.

Enfin des *circonstances d'ordre pathologique* sont souvent l'occasion du développement de l'obésité. Dans 13 cas sur 65 (1 fois sur 5), M. Bouchard l'a vue succéder à une maladie, surtout à une maladie aiguë grave : fièvre typhoïde, scarlatine, pneumonie, érysipèle. Wadd, Maccary, Sennert ont déposé dans le même sens. Un des plus beaux cas d'obésité que j'aie eu à soigner était apparu après l'expulsion d'un tænia. Chez un autre malade, c'était après la période secondaire d'une syphilis. Il est vrai que dans ce dernier cas il y avait à tenir compte de l'action du traitement, car on a dit que l'usage prolongé du mercure aboutissait à l'obésité anémique par le mécanisme de la déglobulisation. M. d'Heilly cite l'absorption des vapeurs mercurielles comme cause d'obésité chez les ouvriers doreurs.

Si les maladies aiguës graves font naître assez souvent l'obésité, c'est, dit Bouchard, qu'elles modifient d'une façon durable les habitudes de la nutrition; après la convalescence de ces maladies, l'homme redevient rarement ce qu'il était auparavant : la modification qu'elles apportent dans l'activité des muta-

tions nutritives peut, dans quelques cas, conférer l'immunité pour certaines maladies ; elle engendre dans d'autres des prédispositions morbides. On peut ajouter, en utilisant les notions acquises dans ces dernières années, que les agents pathogènes des maladies infectieuses influencent la nutrition générale par les produits solubles qu'ils sécrètent ; dans certains cas les toxines fabriquées par les microbes impriment au tissu conjonctif de tout l'organisme un processus vital qui aboutit à la formation surabondante de tissu scléreux ; nous connaissons les dystrophies sclérogènes des viscères et des centres nerveux qui succèdent à tant d'infections aiguës et chroniques ; il faut admettre que les produits microbiens peuvent dans d'autres cas favoriser un processus d'adipose, une dystrophie stéatogène.

***Pathogénie.*** — Comment peut-on interpréter l'influence des diverses circonstances étiologiques? Quelles sont les origines de la graisse? Pourquoi s'accumule-t-elle en excès chez les obèses?

La graisse pénètre dans l'organisme par la voie alimentaire, mais non pas exclusivement sous forme de matières grasses; notre économie fabrique aussi de la graisse avec les matières albuminoïdes et avec les matières hydrocarbonées (féculents et sucres).

Suivons d'abord l'*évolution des graisses.*

Les graisses qui sont introduites dans le tube digestif peuvent être : de la graisse neutre, des triglycérides, des savons (stéarates de bases alcalines), des acides gras qui prédominent souvent dans les graisses végétales (acide oléique, palmitique, etc). Dans l'estomac commence la dissolution de la gangue albuminoïde qui enveloppe la graisse, et certaines graisses commencent à se liquéfier. La liquéfaction est une condition préparatoire à l'émulsion qui a pour effet d'augmenter sa surface de contact avec les villosités de l'intestin grêle ; les matières grasses subissent l'action simultanée (il faut qu'elle le soit) de la bile et du suc pancréatique. L'émulsion en gouttelettes très fines permet l'absorption de la graisse neutre.

Mais une partie des graisses se dédouble en glycérine et en acides gras. La glycérine se combine à l'état naissant avec l'acide phosphorique, qui a été mis en liberté par l'action de l'acide chlorhydrique du suc gastrique sur les phosphates alimentaires et pénètre dans l'économie comme acide phospho-glycérique. Les acides gras se combinent en général aux bases alcalines pour former des savons solubles et absorbables. La glycérine et les acides gras sont brûlés facilement dans la circulation par l'oxygène, pour contribuer avec les hydrocarbonés à dégager de la chaleur et de l'énergie et aboutir à former de l'eau et de l'acide carbonique.

Les produits de la digestion intestinale des graisses reconstituent des gouttes de graisse neutre dans les lymphatiques de l'intestin. L'ingestion même de savons est suivie de l'apparition de graisse neutre dans les chylifères ; c'est l'organisme qui a fourni la glycérine nécessaire à cette reconstitution ; il y a là une sélection opérée par les cellules de la paroi intestinale, grâce à cette sorte de conscience cellulaire dont l'économie fournit tant d'autres exemples.

La graisse se trouve en abondance dans le sang après le repas, au point que le sérum peut prendre l'aspect lactescent du chyle ; mais elle disparaît rapidement, même sans que l'individu fasse d'exercice. Elle passe dans les leucocytes, dans les cellules du foie, dans les vésicules adipeuses, formant ainsi des dépôts tem-

poraires dans ces cellules mobiles ou fixes. — Voici une expérience de Franz Hofmann, qui montre l'assimilation directe de la graisse par les tissus : un chien, qu'il soumet au jeûne, détruit d'abord son glycogène, puis sa graisse, enfin sa substance azotée; à ce moment, si on lui restitue de la graisse comme aliment, ses tissus en fixent 1353 grammes en cinq jours. — En voici une de Münk : Pour maintenir un chien de 25 kilogrammes à son poids constant, il fallait 1200 grammes de viande; si on lui donne 70 grammes de graisse ou une quantité équivalente d'acides gras, 800 grammes de viande suffisent à lui conserver son poids.

D'ailleurs, quels que soient les corps gras introduits dans le tube digestif, après qu'ils y ont subi les métamorphoses variables que comporte leur nature et qu'ils ont été absorbés, on les retrouve dans le chyle et dans les tissus sous forme de graisse neutre ayant les mêmes caractères que chez l'animal d'où provenaient ces corps gras. Il faut citer ici les expériences de Ledebeff et de Münk. Un chien de 16 kilogrammes soumis au jeûne pendant 19 jours a perdu 52 pour 100 de son poids. Alors Münk lui fait ingérer en 14 jours 5200 grammes de viande et 2850 grammes d'acides gras de graisse de mouton. Le chien a regagné 17 pour 100 de son poids et, quand on le tue, on trouve dans son tissu adipeux de la graisse qui fond non pas à 20° comme la graisse de chien, mais à 40° comme la graisse de mouton. Les acides gras avaient emprunté la glycérine nécessaire pour reconstituer une graisse neutre ayant les caractères particuliers à l'espèce animale dont ils provenaient. Si la graisse trouvée sur l'animal en expérience avait été formée aux dépens des albuminoïdes épargnés, elle eût eu les caractères de la graisse de chien et non de mouton. — Si à un chien dégraissé par le jeûne on administre de l'huile de colza ou de lin, les caractères de la graisse qu'on trouve dans les tissus sont ceux de l'huile végétale ingérée. Ainsi la graisse peut s'accumuler en nature dans les tissus par simple dépôt.

La graisse en dépôt dans une cellule ne participe pas en réalité au mouvement moléculaire de celle-ci; elle n'en est pas partie constituante; il faut un excès d'ingestion de graisse ou un excès d'exercice pour faire augmenter ou diminuer la quantité des gouttelettes graisseuses qui sont dans les cellules. La graisse est une énorme ressource d'énergie en réserve. C'est comme un dépôt de charbon qui ne brûle pas, mais qui est prêt à être transporté des magasins dans les fourneaux.

*Rôle des ferments dans l'évolution des graisses.*

Il reste à rechercher comment les graisses, accumulées dans le tissu adipeux et les autres lieux de l'organisme où elles sont en dépôt, peuvent être remises en circulation pour être utilisées par l'organisme. Cette question a été posée et résolue par M. Hanriot [1].

Ce chimiste a fait réflexion que les graisses n'étant pour ainsi dire pas attaquées par le carbonate de sodium à la température du corps, ne peuvent être saponifiées par la faible alcalinité du sang et a cherché si le sang ne contiendrait pas un ferment capable de réaliser cette attaque. Pour tourner la difficulté expérimentale, que créait l'insolubilité des graisses naturelles et des acides gras issus de leur dédoublement, il a d'abord opéré sur un éther à acide

[1] Acad. des sciences, 9 et 16 nov. 1896.

gras, la monobutyrine, et a constaté que le sérum du sang saponifie aisément et très activement la monobutyrine quand la solution est neutre ou légèrement alcaline. La quantité d'acide mis en liberté, et qui doit être saturée au fur et à mesure pour que la saponification ne se ralentisse pas, croît régulièrement avec la quantité de sérum employée; ce qui permet jusqu'à un certain point de comparer entre elles les activités des divers sérums, et par suite leur richesse en ferment.

L'expérimentation a, par ce procédé, prouvé l'existence dans le sérum d'un ferment non figuré, diastasique, détruit par le chauffage à 90°, pouvant agir à l'abri de l'oxygène, très stable, et que M. Hanriot a appelé *lipase*.

M. Hanriot a constaté la réaction de la lipase avec des intensités variables dans le sérum d'hommes en bonne santé, et des mammifères suivants : chien, cheval, bœuf, veau, mouton, âne, cobaye et lapin.

Il a ensuite cherché à évaluer les quantités relatives de lipase des divers tissus de l'organisme, au moyen d'infusions de ces tissus au même degré de concentration, et a constaté que seuls le pancréas et le foie en contiennent. On ne peut attribuer la production de la lipase ni au testicule, ni au corps thyroïde, ni à la rate, ni aux capsules surrénales dont l'influence sur l'engraissement ou l'amaigrissement est cependant hors de doute (car on n'en trouve pas dans ces tissus), ni au pancréas, puisque le sérum est aussi actif après l'ablation de cet organe, ni aux globules sanguins; car le plasma le contient encore après avoir été séparé des globules par centrifugation.

Ainsi il existe dans le sang un ferment lipasique dont le rôle dans les actes de dénutrition est de solubiliser les réserves graisseuses et de les remettre en circulation pour qu'elles soient comburées.

Il faut distinguer cette action lipasique du sang, qui n'entraîne pas la saponification des graisses, de l'action lipolytique, signalée par Cohnstein et Michaelis, qui appartient seulement aux globules sanguins, et qui consiste en une oxydation complète des graisses pour aboutir à la formation d'eau et d'acide carbonique.

*L'organisme peut faire de la graisse avec de l'albumine* [1].

Voit a pu engraisser le chien avec de la viande absolument dépouillée de graisse, mais il fallait fournir à l'animal une quantité de viande égale à 1/20 de son poids. Un homme de 60 kilogrammes devrait donc, pour engraisser, ingérer 3 kilogrammes de viande; or il n'en peut digérer 2 kilogrammes, et ce mode d'alimentation a pour conséquence l'accumulation d'acide urique dans le sang.

Que sait-on sur la formation de graisses dans l'économie directement par destruction de l'albumine?

Bauer (1871), ayant mis un chien à l'état d'inanition, l'empoisonne par le phosphore au bout de douze jours. Il constate que, le 20e jour de l'inanition, il y a dans le foie et les muscles deux et trois fois plus de graisse qu'à l'état normal et il suppose que l'excès de graisse dans ces tissus ne résulte pas d'un simple déplacemcnt. — Mais cette interprétation n'est pas irréfutable, puisque Hoffmann (1872) et Falk (1877) ont encore trouvé, après 20 jours d'abstinence, de la graisse dans le tissu cellulaire.

[1] C. von Noorden. *Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels*, 1893.

Léo et Schmidt (1885), opérant l'un sur des grenouilles, l'autre sur des pigeons, ont pris deux lots d'animaux, les ont mis en état d'abstinence et ont empoisonné l'un des lots avec le phosphore; puis ils ont recueilli l'extrait éthéré total. Chez les grenouilles empoisonnées la graisse a augmenté de 0,137 pour 100 du poids de l'animal. Chez les pigeons elle a diminué; au lieu de 3,91 chez les animaux sains, on a trouvé 1,83 chez les empoisonnés.

On ne peut rien conclure de ces expériences.

On a invoqué, comme preuve de la formation de graisse aux dépens d'albumine, la production d'acide palmitique dans la putréfaction de celle-ci (Salkowsky, 1891) et la formation du « gras de cadavre » (Lehmann, 1888, Salkowsky); on en pourrait tout au plus conclure que les bactéries font de la graisse avec de l'albumine.

On a dit que des larves de mouches carnivores, nourries seulement de viande dégraissée, fabriquent de la graisse; en réalité Fr. Hoffmann a déposé sur du sang des larves de mouches, et le taux de la graisse a décuplé dans la masse (1885); mais le sang s'était putréfié, et là encore il y a fonction de bactéries.

Subbotin, Kemmerich (1866), Voit (1869) ont constaté que des chiennes nourries seulement de viande maigre, sécrétaient un lait plus riche en graisse. Il est bien peu probable que cette graisse vînt de leur tissu cellulaire; car les expériences ont duré 22 jours et la perte quotidienne en graisse était de 68 grammes.

Pettenkofer et Voit (1862-1871), après l'alimentation par la viande sans graisse, ont retrouvé dans l'urine et les matières fécales tout l'azote ingéré, mais ils n'ont pas retrouvé tout le carbone dans l'urine, les matières fécales et l'air expiré. Il y a donc du carbone qui est resté dans le corps en combinaison non azotée. Ce ne peut être à l'état de glycogène, ce doit être à l'état de graisse. Voilà une très grande probabilité, mais non une certitude; car là encore on a invoqué l'action des bactéries intestinales.

*La graisse peut dériver des hydrates de carbone.*

D'après les expériences de Chanienski, Münk, etc., sur l'engraissement des oies, des chiens et des porcs, 70 à 80 pour 100 de la graisse formée dans l'organisme provient du dédoublement des aliments hydrocarbonés. Pflüger dit que l'amidon ne fait de graisse que quand on en ingère en excès. Quand on ingère de l'amidon ou du sucre, on dégage d'abord plus de calories, mais il arrive un moment où, tout en augmentant la quantité de sucre, on n'augmente plus le nombre de calories perdues. A ce moment, pour 256 grammes d'amidon ingéré en plus, il se forme 100 grammes de graisse, et il se trouve que l'énergie potentielle de 256 grammes de glycose est précisément égale à celle de 100 grammes de graisse (soit $946^{cal},1$).

La production de la graisse par l'élaboration directe des hydrates de carbone a été prouvée par Tcherwnisky, Meissl et Strohmer, Rübner. La chimie n'ayant pas encore élucidé le mécanisme de cette transformation, on admet que la cellule animale jouit de la propriété de fabriquer de la graisse par synthèse, comme les cellules végétales fabriquent un nombre considérable de substances particulières.

Quand il y a du glycogène en excès accumulé dans les cellules hépatiques et musculaires, il se transforme en graisse; mais nous ne connaissons pas les

produits intermédiaires; on disait autrefois que ces transformations sont opérées par la vie des cellules; en réalité, c'est par des ferments.

Dans le tube digestif c'est par un ferment que la graisse est émulsionnée, par un autre (un des ferments pancréatiques) qu'elle est dédoublée, puis saponifiée pour former des acides gras et de la glycérine. Quand ces produits de dédoublement traversent la muqueuse intestinale, ils rencontrent un ferment qui reconstitue la graisse à l'état dont l'animal spécial a besoin; quels que soient les corps gras mis dans l'intestin, on trouve dans le chyle trois graisses, et, dans le chyle des animaux nourris avec des tourteaux d'huile de ricin, on trouve de la tristéarine, de la trioléine, de la tripalmitine. Dans le sang se trouve la lipase, ce ferment qui transforme si vite les substances grasses pour donner naissance à des acides, ce ferment qui, nous venons de le dire, est fabriqué par les organes, mais non par le pancréas.

Les modifications dans l'abondance ou l'activité des divers ferments peuvent expliquer divers états pathologiques. L'augmentation du ferment qui hydrate l'albumine, amène une augmentation du glycose ou une surproduction de graisse et d'urée; d'où résultent l'obésité, ou l'hyperglycémie et la glycosurie avec azoturie.

La diminution du ferment qui détruit le sucre, aboutit à la glycosurie par insuffisante destruction du sucre sans augmentation d'urée.

De même la diminution du ferment qui transforme le sucre en graisse aboutit à l'amaigrissement; son augmentation, à l'obésité. Chacun de ces états morbides (amaigrissement, obésité, glycosurie) peut exister avec ou sans azoturie, suivant qu'il y a en même temps modification par excès ou par défaut dans la production du ferment qui hydrate l'albumine (Bouchard) [1].

En récapitulant les causes que l'expérience clinique assigne à l'obésité, on s'aperçoit qu'elles peuvent être rangées sous deux chefs.

Il y a *celles qui s'opposent à la destruction de la graisse* dans l'économie, en entravant l'apport de l'oxygène nécessaire pour comburer les graisses : à cette catégorie appartiennent les anémies, la chlorose, les hémorragies, les saignées qui ont toutes pour effet de diminuer le nombre des globules ou de les priver d'hémoglobine; la sédentarité et l'absence d'exercice musculaire agissent dans le même sens en laissant tomber au minimum compatible avec la vie l'oxygène introduit par la respiration; tandis que le mouvement, la marche, en accélérant la respiration, introduisent plus d'air dans le sang par la voie pulmonaire. — La dyspepsie est souvent accompagnée ou suivie d'obésité. Dans certaines dyspepsies, l'arrivée dans le duodénum des acides de fermentation formés dans l'estomac a pour effet d'empêcher l'action du suc pancréatique sur les matières grasses. Celles-ci, au lieu d'être décomposées en glycérine et en acides gras, restent à l'état de graisse émulsionnée ou de graisse neutre dissoute, beaucoup plus lente à s'oxyder; quand elles pénètrent sous cette forme dans la circulation, elles peuvent se soustraire aux combustions en se déposant dans les cellules du tissu adipeux (Bouchard).

Une seconde catégorie de causes comprend *celles qui accroissent la production de la graisse*, soit en augmentant l'apport des graisses par l'alimentation, soit en favorisant la formation de graisses aux dépens des hydrates de carbone et des albuminoïdes.

(1) Leçons inédites sur la nutrition. *Cours de pathologie générale*, 1897.

L'introduction d'aliments gras en excès contribue à l'accumulation de la graisse dans l'organisme, cela ne souffre pas de contestation. Mais ce mécanisme de l'obésité ne saurait être ni unique, ni constant, ni même prédominant sur les autres, puisqu'il est prouvé par l'observation que l'homme sain peut user et même abuser de la graisse sans aboutir à l'obésité, que la plupart des obèses ne consomment pas plus de graisse que n'en comporte le régime normal, et que beaucoup deviennent obèses ou restent obèses en s'abstenant presque complètement de l'usage des graisses. Nous avons dit comment un état dyspeptique pouvait favoriser l'accumulation dans l'organisme de la graisse sous la forme la plus rebelle à l'oxydation.

Nous avons vu qu'on peut faire engraisser des animaux en les privant complètement de matières grasses, si on leur donne en quantité suffisante des matières albuminoïdes. Ainsi s'explique l'obésité de certains gros mangeurs qui se nourrissent de viande exclusivement.

On voit encore des hommes, et surtout des femmes qui deviennent obèses sans faire abus de graisse ni de matières azotées, mais en usant avec excès des farineux et des sucres, comme l'on engraisse les oies, le bœuf, le porc en leur imposant une alimentation riche en fécule, et comme les abeilles, qui se nourrissent de sucre, sécrètent la cire qui est analogue aux graisses (Huber).

En résumé, *tous les aliments*, quaternaires et ternaires, *peuvent contribuer à faire de la graisse*, soit directement, soit indirectement. Pris seuls, les aliments azotés n'engraissent que s'ils sont pris en grande quantité; ils contribuent plus rapidement à l'engraissement s'ils sont associés à une certaine quantité de graisse et d'hydrates de charbon. Les aliments hydrocarbonés sont ceux qui favorisent le plus l'engraissement.

*Les boissons contribuent-elles à l'obésité?* et de quelle manière? Ont-elles un rôle dans la nutrition?

Les physiologistes admettaient tous jusqu'à ces dernières années que l'urée et les matières minérales augmentent dans les urines quand on prend des boissons abondantes. Est-ce seulement parce que l'ingestion d'une plus grande quantité d'eau opère un lavage plus complet des tissus, comme l'a soutenu Jeanneret[1]? Faut-il admettre avec Charles Robin que l'eau, soit par son contact direct avec la masse alimentaire après ingestion, soit en provoquant une hypersécrétion intestinale après absorption, dissout une plus grande quantité de substances que l'intestin absorbe?

Mais depuis, M. Debove a soutenu que l'eau n'a aucune influence sur la nutrition[2]. Il a fait ses premières expériences sur une hystérique hypnotisable qu'il soumit pendant trois mois au même régime alimentaire; seulement pendant le premier mois elle ne buvait qu'un litre de tisane et pendant les deux autres elle en a bu quatre. On avait pris les précautions nécessaires pour éviter toute supercherie; dans ces conditions, les variations de poids du sujet ont été insignifiantes; il pesait 57 kilos à la fin comme au commencement de l'expérience. Pendant les trois mois, l'urée n'a ni augmenté, ni diminué. M. Debove en conclut que la quantité d'eau ingérée ne joue aucun rôle dans l'engraissement et qu'il est inutile de restreindre les liquides aux obèses.

M. Albert Robin répondit à cette argumentation en rappelant d'abord les

(1) Thèse inaugurale. Berne, 1875.
(2) *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 1885 et 1886.

expériences de Genth, desquelles il résulte que l'ingestion d'une grande quantité d'eau ou de liquide augmente l'excrétion de l'urée et des sels de l'urine. Cet excès provient-il d'un lavage plus parfait des tissus ou d'une désintégration organique plus complète? — Des deux à la fois, pense M. A. Robin. Mais la désintégration peut résulter d'une exagération des oxydations ou des combustions. Pour élucider ce point, il a comparé le poids de l'urée au poids total des matériaux solides, éliminés par l'urine. Voici les chiffres qui établissent cette comparaison dans les expériences de Genth et celles de M. A. Robin.

EXPÉRIENCES DE GENTH

| | Matériaux solides. | Urée. | Rapport. |
|---|---|---|---|
| | — | — | — |
| Régime fixe . . . . . . . . . . . . . . . | 70 | 43 | 61 % |
| Même régime, 2 litres d'eau en plus. . | 73 | 48 | 66 |
| — 4 — — . . | 75 | 53 | 70 |

EXPÉRIENCES DE A. ROBIN

| | | | |
|---|---|---|---|
| Régime fixe . . . . . . . . . . . . . . . | 65,33 | 32,52 | 49,4 % |
| Même régime, 1250 gr. d'eau en plus. . . | 65,33 | 34,76 | 53,2 |

Ces expériences sur l'animal ont été corroborées par des expériences que Genth [1] et A. Robin ont faites sur eux-mêmes.

M. A. Robin conclut que l'addition au régime d'une grande quantité d'eau accroît notablement les oxydations sans augmenter la désintégration organique; car on peut prendre pour coefficient de ces oxydations le rapport de l'urée avec les matériaux solides pris en bloc.

En appliquant ces données physiologiques au traitement de l'obésité, M. A. Robin explique les divergences des auteurs, dont les uns affirment que l'eau fait engraisser, tandis que les autres refusent à l'eau cette influence. Tous ont raison, dit-il. On devient gras de deux façons : tantôt parce que l'assimilation augmente, et tantôt parce que la désassimilation diminue. Dans le premier cas l'eau doit être proscrite, dans le second elle est inoffensive.

Le point délicat est de savoir à quelle variété d'obèses on a affaire. Dans ce but il faut avoir recours au dosage de l'urée et diviser les obèses en trois catégories, suivant que l'urée est augmentée, stationnaire ou diminuée. Lorsque le chiffre de l'urée est stationnaire, ce qui est le cas le plus fréquent, il faut calculer le coefficient d'oxydation; son élévation permet d'affirmer qu'on se trouve en présence d'un obèse par excès d'assimilation, et sa diminution, d'un obèse par défaut d'assimilation.

Dans le premier cas, de même que s'il y a augmentation de l'urée, l'eau et les liquides doivent être proscrits du régime; dans le second, de même que s'il y a diminution de l'urée, on peut permettre aux obèses de boire à volonté.

(1) M. le Dr E. Callamand, auteur d'une bonne Thèse sur le *Rôle de l'eau dans la nutrition*, et d'une revue critique sur la question qui a paru dans les *Arch. gén. de méd.* en 1886, a fait une étude attentive des expériences de Genth et a trouvé dans les tableaux de celui-ci la preuve que l'eau ne fait ni engraisser, ni maigrir; la quantité d'eau ingérée variant de 0 à 4 litres, le poids du corps est resté constant. M. Callamand s'étonne, non sans raison, qu'on ait trop négligé à ce propos les expériences de Boussingault, expérimentateur de premier ordre; elles portaient sur des animaux de ferme, chevaux, vaches, taureaux, moutons et furent très nombreuses, tandis que Genth n'opérait que sur lui-même. Leur durée était considérable, de plusieurs mois, et elles ont été variées de bien des façons. Il en résulte que l'eau, prise en excès, n'a jamais d'effet utile, qu'elle n'est d'aucun profit à l'animal, ni d'ailleurs cause d'aucune perte.

M. Debove a repris ses recherches en expérimentant non plus sur une hystérique, mais sur trois sujets sains, dont son élève M. Flamant. Il les fit s'alimenter exclusivement de viande crue, de pain frais et d'eau pendant toute la durée de l'expérience (58 jours dans un cas). Une fois l'équilibre de poids obtenu, la quantité d'eau a été doublée et triplée, la quantité de pain et de viande restant invariable; dans ces conditions et pendant toute la durée de la seconde partie de l'expérience, ni le poids du corps, ni le chiffre de l'urée excrétée par l'urine n'ont varié. M. Debove a donc maintenu sa première conclusion, à savoir que la quantité d'eau ingérée n'a pas d'influence sur la nutrition, à moins qu'elle ne soit restreinte à une privation presque absolue qui alors peut faire maigrir en troublant la digestion.

Le désaccord entre les résultats obtenus par M. Debove et M. A. Robin vient probablement, suivant ce dernier, de ce que les deux expérimentateurs ne se sont pas placés sur le même terrain. M. Debove a commencé par faire maigrir les sujets de ses expériences jusqu'à ce que leur poids soit resté fixe, moment où il double et triple leur ration d'eau; dans ces conditions il n'est pas étonnant qu'ils n'engraissent pas; car l'eau n'a aucune action sur l'assimilation chez les individus qui, sous l'influence d'un certain régime, ont déjà perdu toute la quantité de poids qu'ils étaient susceptibles de perdre. M. Robin, lui, a opéré sur des obèses.

Depuis cette discussion M. Briquet [1] a fait connaître la fréquence de l'obésité chez certains ouvriers d'Armentières, les « pareurs », qui encollent le fil dans les tissages de toile. Ces hommes travaillent 10 à 11 heures par jour dans une atmosphère surchauffée (35°, 45° et même 50° l'été) et chargée de vapeur d'eau. On compte parmi eux 51 pour 100 d'obèses, tandis que l'obésité ne se rencontre que chez 5 pour 100 des ouvriers employés dans les autres ateliers des mêmes tissages.

M. Briquet, frappé avec juste raison de cet écart énorme, en rechercha les causes. Ces pareurs dépensent beaucoup de forces, pourtant 80 pour 100 d'entre eux sont petits mangeurs et ont une nourriture surtout azotée. En revanche, ayant des sueurs abondantes, ils boivent beaucoup (5 litres par jour, souvent plus en été). Outre les boissons destinées à compenser leurs pertes d'eau par sudation, ils prennent de l'alcool (de 1 verre à 1/2 litre), mais les autres ouvriers non obèses en boivent autant. Leur boisson comprend 3 litres de bière (contenant de l'alcool et de la dextrine), mais c'est une bière peu nutritive, et d'ailleurs les autres ouvriers en boivent autant sans engraisser comme eux, de sorte que c'est surtout à la quantité des liquides qu'on doit attribuer leur obésité. La présence d'une grande quantité de vapeurs d'eau dans l'atmosphère où ils vivent doit jouer également un rôle; car les lustreurs des retorderies de fil de lin à Lille, qui travaillent dans une température de 40 à 45°, mais sèche, sont presque tous maigres. Enfin Briquet (d'Armentières) admet : 1° avec Debove que chez l'homme sain, si on augmente brusquement pendant 2 ou 3 mois la quantité d'eau ingérée, on ne produit pas d'engraissement; — 2° avec A. Robin, que chez l'homme obèse l'eau est indifférente dans certains cas, nuisible dans d'autres; — 3° qu'un homme, travaillant plusieurs années dans une atmosphère chaude et humide et obligé à boire beaucoup, a une tendance marquée à l'engraissement.

L'alcool en tout cas favorise l'obésité par plusieurs mécanismes : en produi-

[1] *Annales d'hygiène*, 1895.

sant la dyspepsie, en ralentissant la nutrition, puisqu'il diminue l'excrétion d'urée et l'exhalation d'acide carbonique par la voie pulmonaire, ou, comme on l'a dit aussi, en empêchant le sucre de s'oxyder complètement, de sorte que celui-ci fournit de la graisse au lieu d'aboutir à l'état d'eau et d'acide carbonique.

M. Carrez (1) pense aussi que la chaleur humide possède une certaine action ralentissante de la nutrition après accoutumance, l'évaporation à la surface du corps étant considérablement amoindrie.

Enfin une part doit être attribuée dans certains cas d'obésité à l'*influence du système nerveux*, mais le mécanisme en est encore assez obscur. On a d'abord remarqué que l'adipose sous-cutanée apparaissait dans certaines régions sous l'influence de névralgies, ou accompagnait des troubles trophiques du système musculaire, Bonnefin (1860), Beziel (1864). Collette, dans une thèse inaugurale inspirée par Gubler (1872), a signalé l'adiposité au voisinage de phlegmasies mono-articulaires. Duchenne de Boulogne avait déjà noté la lipomatose des régions paralysées. M. Fernet et M. Landouzy ont insisté sur l'adiposité sous-cutanée dans des sciatiques avec amyotrophie, et ce dernier (Thèse de Vergnes, 1878), dans les hémiplégies de cause cérébrale.

Si dans quelques cas on a pu faire jouer un rôle dans la production des adiposes locales à une insuffisance du myocarde, aboutissant à des stases, à des œdèmes qui fournissent des éléments à la surcharge graisseuse de certaines régions, il est plus naturel d'admettre qu'en général la graisse s'accumule dans les parties paralysées, soit parce que les muscles, ne fonctionnant plus, cessent de brûler la graisse, soit parce que l'oxydation de la graisse est enrayée, comme les autres combustions locales, par les troubles vaso-moteurs qui existent dans les membres paralysés.

En généralisant ces faits, on arrive à s'expliquer la coïncidence de certaines affections nerveuses avec l'obésité. On voit assez souvent des hystériques atteintes d'une polysarcie monstrueuse; M. Bouchard, en 1875, a prouvé que certains accidents de l'hystérie s'accompagnent d'un extrême ralentissement de la nutrition; et si, en dehors de certaines manifestations déterminées de leur névrose, les hystériques ont une nutrition normale (G. de la Tourette et Cathelineau), il ne nous répugne pas d'admettre que chez quelques-uns de ces sujets l'inhibition des mutations nutritives puisse être exercée par le système nerveux sur la destruction des matières grasses. De même que l'hyperglycémie qui se traduit par le diabète peut résulter d'une influence nerveuse, il est admissible qu'il puisse exister une lipémie et une adipose généralisée d'origine nerveuse. Maintenant que nous connaissons le rôle joué par le ferment lipase dans la disparition de la graisse comme celui du ferment glycotique dans celle du sucre, n'est-il pas permis, en invoquant l'action du système nerveux sur la sécrétion des ferments, de rapprocher l'action inhibitrice du système nerveux sur la sécrétion du ferment lipase comme sur celle du ferment glycolytique?

Mais, quel que soit le mécanisme chimique intime de l'obésité, — et c'est une acquisition précieuse sans doute que la connaissance récente du rôle des ferments —, le clinicien comme le pathologiste ne peuvent se refuser à accorder la plus grande part dans la pathogénie de l'obésité à une influence constitution-

(1) *De l'influence des boissons et du milieu sur la production de l'obésité.* Thèse de Paris, 1897.

nelle héréditaire et diathésique. Nous concluons avec MM. Proust et A. Mathieu [1] que, si les deux facteurs de l'obésité sont, en résumé, l'excès des recettes et l'insuffisance des dépenses, ils ne peuvent rien dans les conditions de la vie normale sans une modification héréditaire de l'activité cellulaire, une viciation préalable de l'innervation trophique. A ce point de vue nous maintenons que l'obésité est une des modalités de l'arthritisme [2].

***Traitement.*** — L'obésité devait être moins répandue chez les Grecs, du moins avant l'époque de leur décadence, qu'elle ne l'est devenue dans les temps modernes; l'usage passionné des exercices physiques était la meilleure prophylaxie. Néanmoins il y avait des obèses, et le souci qu'avaient les contemporains d'Hippocrate de maintenir leurs formes dans des proportions esthétiques, se traduit dans les livres Hippocratiques par l'indication du régime à suivre pour perdre ou gagner de l'embonpoint : « Les gens gras et tous ceux qui veulent devenir plus minces doivent faire à jeun toute chose laborieuse et se mettre à manger encore essouflés par la fatigue, sans se rafraîchir, et après avoir bu du vin trempé et non très froid; leurs mets seront apprêtés avec du sésame, des douceurs et autres substances semblables et *ces plats seront gras*; de cette façon on se rassasiera en mangeant le moins, mais en outre on ne fera qu'un repas, on ne prendra pas de bain, on couchera sur un lit dur, on se promènera autant qu'on le pourra. » Dujardin-Beaumetz fait remarquer que le Père de la médecine indique déjà le procédé qu'Ebstein a de nos jours remis en honneur, l'usage des aliments gras dans la diététique de l'obésité, en spécifiant que leur utilité est de rassasier avec une moindre quantité de nourriture, et c'est peut-être à ce seul but qu'arrivent tous les régimes spéciaux préconisés par les modernes. Il avait compris aussi la nécessité de prendre l'exercice à jeun.

A Rome, au temps des empereurs, l'obésité était devenue d'une extrême fréquence, et cependant il ne semble pas que les médecins de l'époque se soient mis en grands frais d'imagination pour la guérir. A vrai dire, l'utilité de l'hydrothérapie et des stimulations cutanées était comprise : Galien conseille les bains chauds salés, Arêtée de Cappadoce les bains de mer froids et les frictions sèches.

Dans un cas d'obésité sans doute monstrueuse, on eut l'idée de faire une opération que M. Demars a depuis mise en pratique [3] : « Un naturaliste romain raconte, écrit J.-P. Franck, que des médecins enlevèrent de la graisse, avec l'instrument tranchant, au fils d'Apronius pour diminuer le poids de son corps. »

Dans les temps les plus rapprochés de nous on ne trouve à signaler historiquement que deux médications : la cure par le vinaigre scillitique, qui s'est conservée dans le vulgaire, et le savon pris à l'intérieur à haute dose, 15 grammes par jour. — La médication acide est à double face. Si les acides pris en petite quantité ou accumulés dans l'organisme diminuent la destruction de la graisse en rendant les oxydations moins actives, comme nous l'avons dit à propos de la pathogénie, pris en grande quantité ils produisent l'amaigrissement, en altérant la constitution chimique des éléments anatomiques : ils détruisent la charpente minérale des cellules et obligent ainsi la matière organique à se décomposer également. Mais cette destruction a plus d'inconvénients que d'avantages; les jeunes filles, qui réussissent à se faire maigrir en buvant du vinaigre en

(1) *L'hygiène des obèses*. Paris, 1897.
(2) Rapport au Congrès international de médecine de Moscou (1897).
(3) *Progrès médical*, 1890.

cachette, aboutissent trop souvent aussi à ruiner leur estomac et à rendre leur organisme plus vulnérable aux germes infectieux, à la tuberculose notamment. — L'emploi des savons à dose modérée peut avoir quelque utilité en rendant plus facile la dissolution des graisses alimentaires dans le tube digestif, c'est-à-dire en favorisant leur passage dans le sang sous la forme la plus promptement oxydable; mais, quand on les prescrivait à la dose énorme que je viens de rappeler, on n'obtenait probablement l'amaigrissement qu'en amenant le dégoût et la diminution de l'alimentation.

C'est vers le milieu de ce siècle que le traitement de l'obésité est entré dans une période de recherches scientifiques basées sur la chimie et la physiologie. Les médecins nombreux qui s'en sont occupés ont fait preuve de l'imagination la plus inventive, et on peut dire que, si le problème n'a pas encore été résolu, ce n'est pas faute d'avoir été posé de toutes façons.

Un médecin militaire français, Dancel, qui servait dans la cavalerie, a attaché son nom à une méthode de traitement dont les fondements sont la restriction des boissons à un ou deux verres par repas (200 ou 400 grammes), la suppression des aliments contenant beaucoup d'eau comme les soupes, ainsi que des graisses et des fécules, l'exercice à pied et l'usage fréquent des purgatifs. L'influence de l'eau et des aliments aqueux sur l'augmentation de volume de l'abdomen des chevaux avait été le point de départ de ses recherches. Cette méthode suivie très exactement donne des succès incontestables en tant que diminution du poids; M. C. Paul citait, en 1886, à la Société des Hôpitaux, une de ses clientes qui s'était maintenue depuis dix ans à un poids raisonnable en observant les règles de Dancel. Mais les inconvénients sont l'insuffisance des liquides et l'irritation du tube digestif. Bon nombre d'obèses, en leur qualité d'arthritiques, sont atteints de lithiase biliaire ou rénale; quand ils ne prennent pas une quantité suffisante de boisson, le sable biliaire et l'acide urique cessent de s'éliminer et les coliques hépatiques ou néphrétiques peuvent se manifester. L'usage fréquent des purgatifs n'est pas sans inconvénient pour la muqueuse intestinale.

La diminution des boissons a été acceptée comme une nécessité par Harvey, inventeur du système qui porte le nom de Banting, par Ebstein, par Œrtel surtout. Dans ces dernières années M. Debove et G. Sée en France ont voulu réagir contre l'ostracisme dont les liquides étaient frappés par les inventeurs des méthodes en vogue.

Mais, pour ne pas rompre la succession chronologique des systèmes contre l'obésité, je vais exposer ceux de Harvey-Banting, d'Ebstein et d'Œrtel d'après les leçons de Dujardin-Baumetz [1].

Régime de Harvey-Banting. — Voici le régime que suivit *Banting*, négociant de Londres soigné par le docteur Harvey.

« Déjeuner (neuf heures du matin) avec 5 ou 6 onces (155 à 186 grammes) de bœuf, mouton, rognons, poisson grillé, lard fumé (bacou) ou de viande froide quelconque, sauf porc ou veau, une grande tasse de thé ou de café, sans sucre, sans lait, un peu de biscuit, ou une once (31 grammes) de pain grillé (dry toast); en tout 6 onces (186 grammes) de nourriture solide, 9 onces (279 grammes) de liquide.

[1] *L'hygiène alimentaire*. Conférences de thérapeutique de l'hôpital Cochin, 1885-86.

« Dîner (deux heures du soir) avec 5 ou 6 onces (155 à 186 grammes) de poisson quelconque, excepté saumon, hareng ou anguille, ou un même poids de viande quelconque, excepté porc et veau, ou légume quelconque, excepté pommes de terre, panais, betterave, navet, carotte; 1 once (31 grammes) de pain grillé, du fruit, d'un pudding non sucré, de la volaille ou du gibier, et deux ou trois verres de bon vin rouge, xérès ou madère (Champagne, Oporto et bière sont défendus); en tout 10 à 12 onces (310 à 372 grammes) de nourriture solide et 10 onces (310 grammes) de liquide.

« Thé (six heures du soir) avec 2 ou 3 onces (62 à 93 grammes) de fruit cuit, un échaudé (rusk) ou deux et une tasse de thé sans lait, sans sucre, en tout, de 2 à 4 onces (62 à 124 grammes) de nourriture solide et 9 onces (279 grammes) de liquide.

« Souper (neuf heures du soir) avec 3 ou 4 onces (93 à 124 grammes) de viande ou de poisson, comme à dîner, un verre ou deux de vin rouge ou de Xérès coupé avec de l'eau : en tout 4 onces (124 grammes) de nourriture solide et 7 onces (217 grammes) de liquide.

« A l'heure du coucher, au besoin, un grog de genièvre, de whisky ou d'eau-de-vie sans sucre ou un verre ou deux de vin rouge ou de Xérès. »

Régime d'Ebstein. — Ebstein indique en détail, à peu près ainsi, le régime qui convient à un adulte :

Par jour ne faire que 3 repas.

1° Déjeuner. Une grande tasse de thé noir (environ 250 centimètres cubes), sans lait ni sucre, 50 grammes de pain blanc ou de pain de ménage grillé, et beaucoup de beurre. Ce déjeuner se fera, en été, entre 6 heures et 6 heures et demie, en hiver vers 7 heures et demie.

2° Dîner (entre 2 heures et 2 heures et demie). Une soupe (contenant souvent de la moelle osseuse); de 120 à 180 grammes de viande grasse soit rôtie, soit bouillie, et préparée avec une sauce grasse. Légumes en proportion modérée, donner surtout la préférence aux légumineuses, mais user aussi des diverses espèces de choux; par contre, s'abstenir de pommes de terre et de navets en raison du sucre que contiennent ces substances alimentaires. Salade ou fruits secs sans sucre. Pour le dessert, des fruits frais; comme boisson, de 2 à 3 verres de vin léger. Aussitôt après ce repas, une grande tasse de thé noir sans lait ni sucre.

3° Soupe (entre 7 heures et demie et 8 heures). En hiver régulièrement, en été, de temps à autre une grande tasse de thé noir sans lait ni sucre, un œuf, et, en variant, du rôti gras, du jambon, du cervelas, du poisson fumé ou frais, 50 grammes de pain blanc avec beaucoup de beurre, parfois un peu de fromage ou des fruits frais.

Il est bien entendu, ajoute Ebstein, que les sujets obèses doivent non seulement introduire dans leurs aliments des substances grasses, mais en ingérer en quantité relativement considérable; aussi convient-il de leur recommander le bon beurre, la viande grasse, la sauce grasse, les jambons gras, les poissons gras, les pâtés de foie gras, etc. Par contre, on proscrira les hydrocarbures et les substances qui en contiennent : pommes de terre, farineux, gâteaux, sucre, lait, bière, eau-de-vie, champagne, etc.

Régime de J. Oertel. — Oertel s'est proposé de traiter par son régime deux

catégories de malades, les obèses atteints de cardiopathies primitives ou secondaires et les obèses simples. L'alimentation doit varier suivant que les troubles circulatoires sont causés par des lésions organiques des appareils circulatoire et respiratoire, ou seulement par l'embonpoint et la surcharge graisseuse du cœur. Tandis que les malades de la première catégorie seront obligés de se soumettre à un régime sévère pendant toute leur vie, ceux de la seconde pourront, au contraire, obtenir quelques concessions quand leur obésité sera enrayée.

Voici le régime d'Œrtel :

Le matin, une tasse de café ou de thé avec un peu de lait, 150 et 75 grammes de pain.

A midi, 100 grammes de soupe, 200 grammes de bœuf bouilli ou rôti, veau, gibier ou volaille pas trop grasse; salade ou légumes à volonté, ou encore du poisson préparé avec peu de graisse; 25 grammes de pain; de temps en temps 100 grammes au plus de gâteaux. Comme dessert, 100 ou 200 grammes de fruits, frais de préférence. On fera bien à midi de s'abstenir de boissons; dans les grandes chaleurs, et si l'on n'a pas de fruits, on pourra prendre de un sixième à un quart de litre de vin léger.

Dans l'après-midi, même quantité de café ou de thé, avec un sixième d'eau tout au plus; exceptionnellement 25 grammes de pain.

Le soir, un ou deux œufs à la coque; 150 grammes de viande, 25 grammes de pain; quelquefois un peu de fromage, de salade ou de fruit. Comme boisson, régulièrement, un sixième ou un quart de litre de vin et, s'il est nécessaire, un huitième de litre d'eau.

C'est une règle de ne jamais permettre une grande quantité de liquides pour un repas, mais de fractionner la quantité permise pour une journée. L'ingestion de l'eau est toujours mieux supportée dans les aliments qu'en boisson, parce que, dans le premier cas, elle arrive par petites quantités à la fois dans le système vasculaire, et les pertes viennent bientôt rétablir l'équilibre.

Les malades qui, après avoir été atteints d'obésité simple, sont guéris, peuvent augmenter les liquides : à midi, 1 ou 2 verres de vin, et le soir une demi-bouteille de vin et un quart de litre d'eau. La bière sera exceptionnellement permise (1 demi-litre ou 1 litre par jour), à condition de surveiller le poids du sujet, et d'établir avec soin l'équivalent de graisse dans son alimentation, mais on l'abandonnera dès que les symptômes d'obésité se montreront à nouveau.

Régime de Vogel. — Premier déjeuner : du café sans sucre ni lait, du pain grillé ou du biscuit sans beurre.

Second déjeuner : 2 œufs à la coque, du jambon cru et maigre ou un peu de viande maigre, une tasse de thé ou un verre de vin aigrelet.

Dîner : Une assiette de soupe légère, de la viande maigre, soit bouillie, soit rôtie; quelques pommes de terre, un peu de pain, des légumes verts ou de la compote. Pour l'après-midi, du café noir. Le soir, du bouillon ou du thé, de la viande froide, du jambon maigre, des œufs à la coque, de la salade et un peu de pain.

Régime de G. Sée [1]. — « Le régime physiologique comprend 120 à 150 grammes de principes azotés, provenant de 250 à 500 grammes de chair musculaire ou d'albuminates, de 80 à 120 grammes de graisses neutres, plus 250 grammes

[1] Du régime alimentaire, *Médecine clinique*, t. V, 1887.

d'hydrocarbures fournis par 400 à 500 grammes de fécule ou de sucre; ces proportions doivent être modifiées de façon que les substances musculo-albumineuses ne dépassent pas sensiblement la ration normale, car la viande en excès, en se dédoublant, formerait elle-même la graisse; les corps gras faciles à digérer peuvent sans inconvénient être utilisés à la dose de 60 ou 90 grammes; les hydrocarbures seront réduits au minimum; quant aux aliments herbacés, ils ne contiennent rien de nutritif.

« Les boissons, loin d'être supprimées, seront augmentées pour faciliter la digestion stomacale et activer la nutrition générale; mais il faut supprimer les liquides alcooliques, la bière surtout, ainsi que les eaux minérales, comme usage habituel. Elles seront remplacées par des liquides caféiques, et surtout par les infusions (chaudes autant que possible) de thé.

« Les exercices musculaires, quels qu'ils soient, s'imposent à l'obèse. »

Régime de Schwenninger. — Sept heures du matin : une côtelette de mouton ou de veau, ou un morceau de sole, grand comme la paume de la main, avec une même quantité de pain sans beurre.

Huit heures : une tasse de thé avec sucre.

Dix heures et demie : un demi petit pain fourré de viande ou de saucisse.

Midi : pas de potages, ni de pommes de terre. Deux verres de vin blanc, légumes verts, viande, œufs, fromage, orange.

Quatre heures du soir : thé avec sucre.

Sept heures : petit pain avec fromage.

Neuf heures : viande froide, œufs, salade, etc., *ad libitum* deux verres de vin et même plus.

Pour obtenir une forte déperdition de graisse, sans déperdition d'albuminoïdes, Dapper[1], opérant sur lui-même, a obtenu les résultats les plus satisfaisants avec un régime composé de 500 grammes de viande, 84 grammes d'œufs, 100 grammes de caviar, 45 grammes de gâteaux, 50 grammes de graisse, 200 grammes de salade, 400 grammes de bière en moyenne, 500 grammes de café, et 700 grammes d'eau. Il obtint par ce régime une perte totale de poids de 4 kilogr. 5 et voici le tableau des modifications quotidiennes.

| | |
|---|---|
| Perte quotidienne de poids | 0kil,342 |
| Accroissement d'albuminoïdes | 0kil,025 |
| Perte de graisse | 0kil,115 |
| Perte d'eau et de sels | 0kil,252 |

Dujardin-Beaumetz, analysant et critiquant ces divers régimes, a fait remarquer que, dans tous les cas, *le régime imposé aux obèses est toujours un régime insuffisant.* Il suffit pour s'en convaincre de consulter le tableau suivant :

RÉGIME MOYEN DES OBÈSES

| | Matières albuminoïdes. | Matières grasses. | Matières hydrocarbonées |
|---|---|---|---|
| Voit | 118 | 40 | 150 |
| Harvey | 170 | 10 | 80 |
| Ebstein | 100 | 85 | 50 |
| Œrtel | 155-179 | 25-40 | 70-100 |
| *Ration normale* | 124 | 55 | 435 |

(1) Stoffwechsel bei Entfettungen. *Zeitsch f. Klin. med.*, XXIII.

Dujardin-Beaumetz ajoute : « Je commence par examiner avec grand soin le malade qui réclame mes soins pour la cure de l'obésité ; je constate s'il n'existe chez lui aucun vice organique qui explique ou complique cette obésité; car, comme l'a fort bien fait remarquer Bouchard, dans un très grand nombre de cas, la polysarcie constitue une maladie secondaire. J'examine avec une grande attention le cœur et la circulation; la dégénérescence graisseuse du cœur est, en effet, une complication qu'on retrouve souvent chez les obèses, et cette dégénérescence doit modifier dans une certaine mesure la rigueur de nos prescriptions. Une fois tous ces points acquis et après avoir vérifié l'intégrité des organes, je prescris le régime suivant :

Régime de Dujardin-Beaumetz. — « Pour les boissons, où le malade boit à ses repas, ou il s'engage à ne prendre aucune boisson pendant ces mêmes repas. Dans le premier cas, je limite la quantité de liquide à un verre et demi, c'est-à-dire 300 grammes. Cette boisson se composera de vin rouge ou blanc coupé avec une eau alcaline (eau de Vals, eau de Vichy). Dans le second cas, le malade peut boire plus abondamment, mais, comme le veut Schwenninger, deux heures après avoir mangé; la boisson se compose alors de thé léger sans sucre. Je proscris absolument les vins liquoreux, les liqueurs, et les eaux-de-vie et la bière. J'autorise dans certains cas le malade à prendre un peu de café noir à la fin du déjeuner.

« Pour les aliments, je repousse les aliments trop aqueux, tels que la soupe; j'autorise les œufs, le poisson, les viandes, les légumes verts et les fruits, mais je réduis à leur minimum les féculents.

« Pour le pain, j'ordonne surtout un pain léger et dont la croûte forme la plus grande partie, de manière à avoir un pain volumineux sous un poids réel très léger, la forme de pain dont je veux parler constitue ce pain en flûte que l'on vend sous le nom de flûte de Peters : défense absolue de la pâtisserie.

« J'exige que le malade pèse avec grand soin tous ses aliments et qu'il se tienne rigoureusement dans les poids que je vais fixer.

« Premier déjeuner à huit heures : 25 grammes de pain; 50 grammes de viande froide (jambon ou autre); 200 grammes de thé léger sans sucre. — Deuxième déjeuner, midi : 50 grammes de pain ; 100 grammes de viande ou de ragoût ou deux œufs (l'œuf privé de sa coque pèse 45 ou 50 grammes) ; 100 grammes de légumes verts ; salade; 15 grammes de fromage ; fruits à discrétion. — Dîner, à sept heures; pas de soupe ; 50 grammes de pain ; 100 grammes de viande ou de ragoût ; 100 grammes de légumes verts ; salade ; 15 grammes de fromage ; fruits à discrétion. »

Traitement de M. Bouchard. — M. Bouchard fait observer d'abord que c'est non pas dans l'étiologie qu'il faut chercher le fondement de la thérapeutique de l'obésité, mais dans la pathogénie. « L'étiologie nous dit que l'influence héréditaire est considérable, que la fonction génitale qui amaigrit l'homme engraisse la femme. » Allons-nous en déduire l'idée de marier les femmes maigres avec les hommes gras ? Au contraire, la pathogénie nous dit que l'activité nutritive est perturbée : elle est ralentie chez la majorité des obèses, qui éliminent peu d'urée et ont une température centrale abaissée, mais quelques obèses sont azoturiques et compensent des déperditions excessives de matière azotée par une alimentation plus copieuse.

Dans l'obésité la graisse s'accumule parce qu'elle n'est pas brûlée surtout, et les causes de cette insuffisante combustion peuvent être le ralentissement nutritif, l'insuffisance d'oxygène, l'excès de sucre, le défaut d'alcalinité — elle s'accumule accessoirement parce qu'elle est introduite en excès par suite d'abus alimentaires, alors la graisse n'est pas dédoublée et elle est absorbée toute à l'état de graisse neutre aisément absorbable, mais lentement oxydable — elle s'accumule encore parce qu'elle est formée en excès par désassimilation exagérée de la substance azotée en présence d'une quantité d'oxygène insuffisante.

Donc il y a chez l'obèse trop ou trop peu de matière azotée détruite, et on peut trouver chez lui l'azoturie ou l'anazoturie. Dans le second cas on institue d'abord la cure de faim, puis l'alimentation riche de restauration sans négliger le vin.

Enfin, dans les deux cas, le régime d'entretien doit être en rapport strict avec l'urée excrétée en 24 heures, mais en maintenant le rapport physiologique de 1 partie d'azotés pour 5 d'hydrocarbures; il ne faut pas augmenter la viande, mais il faut diminuer la graisse pour qu'elle soit toute dédoublée, diminuer le sucre pour que la graisse ne soit pas épargnée, augmenter les acides végétaux en donnant les végétaux verts et les fruits ; ceux-ci rétablissent la masse alimentaire convenable et apportent la potasse destinée à activer les combustions qui se font mieux dans les milieux alcalins.

On a fait abus des acides dans le traitement de l'obésité; l'emploi du vinaigre, si en honneur auprès de certaines femmes désireuses de maigrir, s'il est excessif, fait maigrir par destruction de la charpente minérale des cellules; s'il est en moindre quantité, engraisse en diminuant l'alcalinité. Mais les acides combinés à la potasse agissent tout autrement.

Surtout il ne faut pas fournir de combustibles circulants, il faut obliger l'organisme à brûler quand la matière circulante est épuisée; il faut donc recommander l'exercice du matin à jeun. Les repas doivent être éloignés.

On a dit qu'il fallait supprimer les boissons, sous prétexte que l'eau prise en abondance favorise l'engraissement. Quand on soumet les malades à la restriction des boissons, ils maigrissent, dit-on; c'est une erreur. Ils diminuent de poids parce que, l'eau supprimée, ils déshydratent leurs tissus. C'est ainsi que les malades soumis à de fortes sudations perdent de l'eau, c'est-à-dire diminuent de poids, mais ne perdent pas de graisse, ne maigrissent pas.

Avant d'entreprendre le traitement d'un obèse, il faut d'abord connaître exactement le taux de sa nutrition. L'analyse quantitative et qualitative des urines de 24 heures nous renseignera sur ce point; si l'urée et les phosphates sont en excès, on se gardera d'instituer le traitement oxydant. C'est la distinction sur laquelle est revenu M. A. Robin, quand il a insisté sur la nécessité de traiter différemment ceux qu'il nomme les obèses *par excès* et les obèses *par défaut*.

Pour *accélérer le mouvement nutritif*, il faut s'adresser d'abord au système nerveux dont l'influence sur la nutrition nous est connue. Les moyens dont nous disposons pour relever l'énergie du système nerveux sont les uns d'ordre psychique : les occupations professionnelles, les distractions, les voyages; d'autres physiques : les stimulations cutanées périphériques, frictions sèches et aromatiques, l'hydrothérapie, soit les bains froids, les bains de mer froids, soit les bains chauds salés. L'accroissement des oxydations peut être obtenu par les bains d'air comprimé.

[P. LE GENDRE.]

Traitement par le corps thyroïde. — Depuis la découverte de la propriété que possède le *corps thyroïde* d'accélérer les échanges nutritifs, son utilisation dans la cure de l'obésité était logiquement indiquée. Cette thérapeutique a fait une fortune rapide. O. Leichtenstern et Wendelstadt (1), employant des tablettes de Burroughs (1 à 2 pendant une semaine et jusqu'à 4 par jour ultérieurement), obtinrent en 4 à 6 semaines des pertes de poids de 3 à 9 kilogrammes sans rien changer au régime; le premier obtint 24 succès sur 27 cas, le second 22 sur 25. Ils notèrent que l'amaigrissement est surtout marqué pendant la première semaine, puis qu'il diminue et cesse à un moment donné malgré l'augmentation des doses. On doit exclure du traitement les obèses avec tachycardie. Guttaranvi (2) enregistre de tels succès qu'il considère la médication thyroïdienne comme spécifique de la dystropie adipeuse.

Des succès sont encore publiés par Bourneville (3) qui, traitant des enfants imbéciles et obèses, voit la croissance qui était arrêtée reprendre pendant que le poids diminue. Von Noorden (4) montre que tous les cas d'obésité ne sont pas justiciables du traitement thyroïdien. Il l'a trouvé en général inefficace chez les individus devenus obèses par usage immodéré d'aliments et de boissons, tandis que les résultats merveilleux se montrent chez ceux qui ont engraissé sans excès alimentaires par suite de l'insuffisante activité de leurs échanges nutritifs. Or, les travaux de Magnus Lévy ont montré que l'ingestion de substance thyroïdienne accroît la consommation d'oxygène et la production d'acide carbonique, active donc les échanges (5). Ewald (6) n'a pas constaté la différence d'action chez les deux catégories d'obèses admises par von Noorden; il a constaté des succès et des insuccès dans les deux cas, mais il déclare que les résultats de la cure thyroïdienne, pour être durables, doivent être maintenus par un régime approprié. Fournier (7) fixe la dose convenable entre 6 et 8 grammes par semaine de glande fraîche ou desséchée.

Le corps thyroïde paraît contenir des substances actives diverses. Combe (8) en admet au moins deux : la thyro-antitoxine de Frænkel et Tambach, qui agirait spécialement sur le myxœdème, la tétanie, les convulsions, et la thyroïodine de Baumann, qui agirait sur les échanges organiques, l'obésité et le goître. La thyroïodine, d'après Magnus Lévy (9), produit sensiblement les mêmes effets que l'extrait total. Du reste les corps thyroïdes sont d'une richesse variable en iode suivant les individus.

Nous devons *solliciter l'activité du foie* pour plusieurs raisons : parce que c'est un des agents de la destruction de la matière, parce que la régularité de la sécrétion biliaire est indispensable au bon fonctionnement de l'intestin : les eaux salines purgatives (Châtel-Guyon, Brides, chez nous, — Kissingen, Hambourg, Carlsbad et Marienbad) agiront dans ce sens. Les sels neutres, Hohrig l'a démontré expérimentalement, accroissent la production de la bile. Les eaux qui, comme Carlsbad, allient le carbonate de soude au sulfate de soude, ont un

(1) *Ueber Enfettungseuren. Deutseh med. Woch.*, 1894.
(2) *Amer. med. Bull.*, 1895; thyroïde-feeding in obesity.
(3) *Progrès méd.*, 1896.
(4) *Zeitsh. f. prak. Aertze*, 1896.
(5) Cf. B. Schondorff, Ueber den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. *Arch. f. die ges. Physiol.*, LXVII, p. 395.
(6) *Berl. klin. Woeh.*, 1896.
(7) *Th. de Paris*, 1896.
(8) *Rev. méd. de la Suisse Romande*, 1896.
(9) *Deutsch med. Woeh.*, 1896.

double effet, celui de favoriser, en alcalinisant le sang, la dissolution interstitielle et la combustion de la graisse. Car, après avoir satisfait à l'indication de rétablir les mutations nutritives dans leur intégrité pour supprimer la prédisposition à l'accumulation de la graisse, nous devons nous occuper de faire disparaître la graisse emmagasinée en la brûlant ou en l'éliminant, et enfin d'empêcher la graisse d'entrer dans l'organisme.

Pour hâter la disparition de la graisse par oxydation, nous disposons des carbonates alcalins, le bicarbonate de soude, la liqueur de potasse, qui aident la graisse à s'oxyder directement, et des savons qui poussent au même résultat en lui faisant subir un dédoublement préalable.

Alors nous devons faire intervenir les moyens qui font entrer l'oxygène dans l'économie : l'exercice et la gymnastique au grand air et dans un air vif, qui accélèrent la respiration et font contracter le plus grand nombre possible de muscles. *L'exercice devra être pris à jeun*, comme le voulait déjà Hippocrate, afin que la force et la chaleur se fassent aux dépens des tissus et ne soient pas fournies par l'oxydation des aliments. L'exercice physique est difficile à obtenir des obèses, généralement nonchalants. Les sujets très obèses seront soumis d'abord à l'exercice passif, à la gymnastique suédoise, au massage, puis aux exercices agréables : la chasse, le canotage, l'escrime ; la bicyclette est excellente, mais suppose déjà une obésité modérée ; le jeu de billard est une ressource dans la mauvaise saison.

Pour éliminer la graisse en nature, on ne peut songer à utiliser que la peau et le foie. Mais les sudations par les bains de vapeur, qui peuvent faire perdre 500 à 1000 grammes d'eau, n'entraînent que bien peu de graisse avec la sueur. Les *bains chauds* de 30 à 40 minutes, élevés graduellement de 37 à 39 degrés, ont un autre avantage, celui d'élever la température du corps, d'augmenter par suite la rapidité d'élimination de l'acide carbonique et de l'absorption de l'oxygène, et d'accélérer ainsi les métamorphoses nutritives. Le foie, quand sa sécrétion biliaire augmente, rejette dans l'intestin des quantités bien plus importantes de graisse que la peau ; nouvelle indication pour l'emploi des sels neutres (sulfates de soude et de magnésie).

Pour empêcher la graisse d'entrer dans l'organisme, on réduira à un très faible taux les graisses alimentaires, sans les supprimer complètement, cette suppression est impossible, et, si elle était possible, elle serait nuisible. Il faut surtout que la petite quantité de graisse alimentaire soit, grâce au suc pancréatique, bien émulsionnée, ou dissoute, ou mieux encore décomposée en glycérine et acides gras, dont nous savons l'oxydation dans le sang plus rapide que celle des autres formes de graisse.

Winternitz (de Vienne) pense qu'on peut obtenir l'amaigrissement sans exiger un changement de régime, en suractivant les fonctions musculaires, mais en empêchant l'élévation de la température pendant l'exercice. Les pratiques hydriatiques précédées d'une sudation bien comprise, tel est le moyen qu'il emploie. La sudation est provoquée par les emmaillotements secs ou humides, les étuves ou les bains électriques. On peut la combiner avec l'application de tuyaux réfrigérants sur le cœur pour rendre ses contractions plus fortes et moins fréquentes. Après la sudation, l'eau froide est utilisée en bains, douches, lotions, etc.

Cure de réduction rapide initiale. — En général, le meilleur moyen de

commencer le traitement de l'obésité est de produire un mouvement rapide de dénutrition par une *cure de réduction*, par un régime alimentaire insuffisant comme quantité, mais qui représente les proportions normales d'azote, d'hydrocarbures et de sels utiles à la bonne constitution des éléments anatomiques. Les deux types d'aliments complets, le *lait* et les *œufs*, répondent admirablement à ce désidératum, pourvu qu'ils ne soient pas pris en quantité suffisante pour représenter la ration d'entretien.

M. Bouchard arrive à un résultat excellent en prescrivant par jour 1250 grammes de lait et 5 œufs répartis en cinq repas, de manière à ne pas laisser trop longtemps l'estomac crier famine. Le patient ne doit prendre aucun autre aliment, aucune autre boisson.

Avant de lui indiquer ce régime, on cherche à lui en faire comprendre toute l'importance, on s'adresse à son énergie — car il en faut pour continuer ce régime 20 jours sans interruption. Cette alimentation a pour effet une constipation extrême, dont il est prudent d'avertir les patients : quelques laxatifs, un lavement évacuant quotidien y remédieront.

Les premiers jours, l'obèse, réduit à cette alimentation insuffisante, éprouve des sensations de vide dans l'estomac, de délabrement, des vertiges quelquefois, des faiblesses; mais, s'il franchit cette première phase, il s'accoutume à ce nouveau mode d'alimentation et se trouve encouragé à persévérer parce qu'il se sent déjà débarrassé de certaines incommodités qu'il avait avant d'entreprendre ce traitement : telles qu'un catarrhe bronchique ou gastrique, un flux nasal ou leucorrhéique, une hyperhydrose ou une séborrhée, de la dyspnée.

La perte de poids est en moyenne de 300 à 350 grammes par jour, 6 à 7 kilos en 20 jours. Elle est surtout rapide les premiers jours.

Cette période terminée, on remet pendant plusieurs semaines l'obèse à une alimentation plus variée, tout en réglant avec parcimonie la quantité de boisson, la nature et le poids des aliments avec précision, en s'inspirant du régime Dujardin-Beaumetz (voir page 452).

M. Le Menant des Chesnais [1] a fait connaître des résultats avantageux obtenus par l'usage exclusif du lait pris en aussi petite quantité que possible, et seulement lorsque le patient éprouve un besoin impérieux de s'alimenter. Ce système est trop voisin de la famine et de l'inanition ; il dégraderait l'organisme s'il était continué au delà d'un petit nombre de jours.

Une cure d'obésité doit toujours être conduite avec prudence et sans précipitation. Un amaigrissement trop rapide peut entraîner des inconvénients sérieux, comme des modifications fâcheuses dans la statique des organes (rein mobile par fonte trop prompte de son atmosphère adipeuse, et ptôses viscérales diverses, vergetures d'autant plus accusées que le tissu musculaire du derme ne peut récupérer assez vite sa contractilité), ou même des conséquences graves comme l'affaiblissement du cœur par nutrition insuffisante. Leyden attire justement l'attention sur ce point, il a vu des gens qui, en se faisant maigrir outre mesure, ont failli succomber à de l'asthénie cardiaque [2].

Aussi doit-on réprimer quelquefois l'impatience et l'excessive bonne volonté de certains obèses qui veulent maigrir d'une façon trop précipitée et trop con-

(1) Société de médecine pratique, 1887.
(2) Rapports de la nutrition du cœur avec sa fonction. *Soc. de méd. de Berlin*, janvier 1892.

tinue; il ne faut pas leur donner une « recette » générale et les laisser libres d'en user à leur guise; on doit leur tracer un programme seulement pour quelques jours d'abord, puis pour quelques semaines, en leur imposant des temps d'arrêt, des étapes dans l'amaigrissement.

Les obèses desquels on obtient le plus facilement l'obéissance aux prescriptions sont ceux qui sont affectés de quelque trouble fonctionnel vraiment pénible ou même douloureux, dont aucune médication antérieure n'a pu les débarrasser, ou bien les femmes dont la coquetterie est en jeu, surtout une veuve désireuse de convoler de nouveau.

# CHAPITRE III

## LITHIASE BILIAIRE

### (PRÉCIPITATION DE LA CHOLESTÉRINE)

Le plus riche en carbone des composés organiques, la cholestérine, a une double origine : elle provient, pour une faible partie, de l'alimentation; on en trouve dans les graines des légumineuses et des céréales; elle est surtout dans l'organisme animal; elle existe dans la bile, dans le sang, dans la substance nerveuse, dans le jaune d'œuf, dans l'intestin et les matières fécales, elle se rencontre particulièrement dans les tissus en voie de formation, à la constitution desquels elle prend part; elle contribue à la combustion; c'est aussi un produit de désassimilation.

On n'est pas encore bien fixé sur le mécanisme de sa production; il en existe dans le sang et dans les tissus; mais, comme les globules en contiennent plus que le sérum, il est peu probable que le sang la reçoive en majeure partie des tissus; on a le droit de se demander si ce n'est pas le sang qui la livre aux tissus. Il se peut aussi que les tissus la fabriquent et en cèdent une part au sang. A. Flint, en montrant que le sang des veines cérébrales contient plus de cholestérine que celui des artères, a prouvé que ce corps est un déchet du tissu nerveux. Le foie en contient, cela est naturel, puisqu'il est un lieu de destruction des globules sanguins; mais la cholestérine mise en liberté dans le foie n'en sort pas par le sang; les veines sus-hépatiques en contiennent moins que la veine porte; c'est par la bile que la cholestérine s'élimine.

Bien qu'il entre de la cholestérine en abondance dans certains éléments anatomiques et dans certaines humeurs, elle y est toujours à l'état de dissolution. Sa précipitation est empêchée dans les tissus par son mélange avec la lécithine, et dans les humeurs par la présence de certains sels alcalins, des savons de potasse et de soude, dans la bile notamment par les sels biliaires. Cette action dissolvante des sels biliaires sur la cholestérine ne s'opère d'ailleurs que dans un milieu alcalin.

Si la chaux vient à se montrer en proportion notable dans un milieu contenant de la cholestérine, celle-ci se précipite, car la chaux s'empare des acides gras pour former des savons insolubles, et des acides biliaires pour former des cholates insolubles. Or la présence d'acides organiques en excès dans l'orga-

nisme, qu'ils soient produits en trop grande abondance ou qu'ils ne soient pas brûlés, a pour effet de dissoudre la chaux des éléments anatomiques.

Enfin, si la cholestérine est en trop grande quantité dans une humeur, elle s'y précipite, malgré la réunion des autres circonstances favorables à sa dissolution. Cette condition pourra être réalisée par la stagnation de la bile, qui deviendra plus concentrée.

Mais les derniers auteurs qui ont écrit sur la lithiase biliaire ont soutenu que la cholestérine et la chaux qui entrent dans la composition des calculs biliaires se forment, pour la majeure partie, aux dépens de l'épithélium de la muqueuse biliaire (Bristowe, 1887; Naunyn et ses élèves). Si les cellules hépatiques fournissent une certaine proportion de cholestérine à la bile, c'est la muqueuse des voies biliaires qui fournit l'excès. Jankau, Thomas et Kausch auraient établi que la teneur de la bile en cholestérine n'est pas modifiée par le genre d'alimentation, par l'introduction de cette substance dans l'organisme (soit par la voie digestive, soit par la voie hypodermique), et qu'elle est indépendante de la richesse du sang en cholestérine. Naunyn a vu, dans la bile de lithiasiques, des cellules épithéliales en dégénérescence laisser échapper de petites masses de cholestérine amorphe, qui se réunissent çà et là en masses plus volumineuses, d'apparence vitreuse, fortement réfringentes, dont on peut obtenir la cristallisation par addition d'acide acétique. Doyon et Dufourt (*Soc. de biol.*, 1896) ont constaté que, chez des animaux à fistule biliaire, la bile vésiculaire contenait plus de cholestérine que la bile provenant du foie.

Quant à la chaux, suivant Jankau, elle provient aussi de l'épithélium de la muqueuse et la teneur de la bile en chaux serait complètement indépendante de la quantité de chaux introduite par l'alimentation.

**Étiologie.** — Les conditions étiologiques qui président à la formation des calculs biliaires sont les unes essentielles, les autres accessoires.

La lithiase biliaire est très fréquente; il n'est presque pas de vieille femme à la Salpêtrière à l'autopsie de laquelle on ne trouve des calculs dans la vésicule, on le sait depuis Cruveilhier. Ces calculs sont extrêmement variables comme nombre et comme dimensions; depuis un seul jusqu'à 7000, pouvant peser de quelques milligrammes à 30 grammes, ovoïdes ou sphériques s'ils sont solitaires, anguleux s'ils sont nombreux, et pourvus de facettes qui résultent plus probablement de leur frottement réciproque (Bouchard) que de la pression (Charcot et Klebs), ils présentent une surface tantôt lisse, tantôt inégale, rugueuse ou mamelonnée; de couleur blanche, brune, verte ou noire, ils sont plus souvent opaques que translucides.

Sur une coupe, on voit qu'ils se composent de 3 parties : un noyau, une partie moyenne, une écorce. L'écorce est peu épaisse, et stratifiée en couches concentriques; la partie moyenne est le plus souvent blanche, mais cristalline et radiée. Toutes deux sont constituées presque exclusivement par la superposition de dépôts de cholestérine, et la moyenne a commencé par être l'écorce; seulement son apparence physique s'est modifiée, comme il arrive dans le cas de cristallisation par voie sèche (Bouchard). Le centre ou noyau est constitué en général par une concrétion de matière colorante, bilirubine ou biliverdine, combinée à la chaux, et par des sels biliaires à acides biliaires ou à acides gras; exceptionnellement le noyau a été formé par du mucus, par un amas de cellules épithéliales de la vésicule ou des canalicules hépatiques, par un parasite, ascaride ou

distome, même par un corps étranger, comme une aiguille. Certains calculs sont formés de couches alternatives de cholestérine et de sels de chaux. Dans la bile fluide, autour des calculs, le microscope laisse voir des cristaux de cholate de chaux. La bile est souvent très verte, étant acide. Frerichs considérait l'acidité de la bile comme la condition nécessaire et suffisante de la formation des calculs.

Suivant les partisans de la pathogénie exclusivement microbienne, voici comment les choses se passent. Une angio-cholécystite causée par l'infection des voies biliaires (d'origine intestinale ou sanguine) amène une desquamation abondante de l'épithélium de la vésicule; les cellules en dégénérescence fournissent de la cholestérine amorphe et de la chaux; à celle-ci s'unit la bilirubine, d'où production d'un bilirubinate de chaux, insoluble en présence des substances albuminoïdes fournies également par la destruction épithéliale. Les débris épithéliaux mêlés à du mucus et les précipités de bilirubinate de chaux composent le noyau, d'abord mou, autour duquel se dépose une mince coque de pigments biliaires combinés à la chaux et qui sert de centre de cristallisation à la cholestérine. Naunyn, s'appuyant sur l'opinion du minéralogiste Bücking, pense aussi que la cholestérine peut pénétrer de l'extérieur à l'intérieur du calcul en formation par de petits « canaux d'infiltration » (L. Fournier, Thèse de Paris, 1896).

Meckel défendait déjà cette opinion que l'acidité de la bile découle d'une inflammation catarrhale de la vésicule, par suite de la fermentation d'un mucus altéré (catarrhe lithogène). La cholécystite préalable est-elle démontrée? Celle qui existe chez nombre de calculeux peut être expliquée suffisamment par le grand nombre des calculs ou leur forme irrégulière, par l'action de traumatismes, et probablement dans certains cas par l'intervention de microbes venus de l'intestin par les voies biliaires. MM. Charrin et Roger ont du moins prouvé par l'expérimentation que la cholécystite suppurée peut être produite par le bacillus coli communis, hôte normal de l'intestin.

Dans les dix dernières années s'est édifiée la *théorie microbienne de la formation des calculs biliaires*. M. Galippe, en 1886, avait émis l'opinion que les concrétions de toute nature rencontrées dans l'organisme sont dues à l'action de microbes divers dont la présence est constatée à leur centre, et qu'il en est notamment ainsi pour les calculs biliaires. L'histoire de la lithiase biliaire a été présentée depuis lors comme liée à celle des infections biliaires. On a constaté que la bile normale est aseptique, mais qu'elle est très fréquemment envahie, à l'état pathologique, par des microbes soit venus de l'intestin en remontant le long des voies biliaires, soit apportés par la circulation sanguine. On a vu que les microbes qui ont envahi les voies biliaires y peuvent provoquer, suivant les circonstances, des angiocholites et des cholécystites aiguës ou chroniques. Dupré, dans sa thèse sur les infections biliaires, se demandait si l'infection typhique, qui si souvent détermine de l'angiocholite et de la cholécystite, et qui se retrouve souvent dans les antécédents des personnes atteintes de lithiase biliaire, n'est pas l'origine réelle de cette lithiase par l'intermédiaire de l'infection biliaire. La pathogénie microbienne de la lithiase a surtout été formulée avec ampleur et faits à l'appui par Naunyn. Suivant le rapporteur du 10e Congrès de méd. int. à Wiesbaden, avril 1891, la teneur de la bile en cholestérine (2 pour 100 des éléments solides) n'est influencée ni par l'alimentation ni par les maladies; elle est indépendante de la richesse du sang en cholestérine. Les deux

substances qui jouent le rôle le plus important dans la production des calculs biliaires sont les sels calciques de bilirubine et de cholestérine. La cholestérine de la bile provient surtout de la destruction de l'épithélium des voies biliaires; le calcium de la bile proviendrait aussi de la muqueuse, mais la richesse de la bile en calcium serait tout à fait indépendante de l'alimentation. M. Naunyn rejette aussi l'hypothèse de la décomposition de l'acide glycocholique en acide cholalique comme cause de la mise en liberté de la cholestérine, attendu que l'acide cholalique constituerait un dissolvant de celle-ci aussi efficace, à peu près, que l'acide glycocholique.

L'influence étiologique prépondérante serait la stagnation de la bile : chez la femme, entrave au jeu du diaphragme pendant la grossesse, mode d'habillement défectueux qui comprime le foie, coudure du canal cholédoque par le prolapsus hépatique ; chez le vieillard, affaiblissement et atrophie des muscles lisses de la paroi des voies biliaires, reconnus par M. Charcot. Le noyau des concrétions biliaires serait constitué d'abord par le mélange à la bile des détritus de cellules épithéliales cylindriques, renfermant des sels calcaires qui s'unissent à la bilirubine ; la cholestérine, qui sort aussi en gouttelettes des épithéliums en voie de destruction, pénètre par infiltration au centre du noyau où elle cristallise. Le calcul s'accroît et se durcit par l'addition de carbonate de chaux que sécrète ultérieurement la muqueuse altérée. Les causes de l'*angiocholite desquamative*, qui est le point de départ de la constitution des calculs, seraient, ou l'action toxique des acides biliaires, s'exerçant sur les épithéliums devenus moins résistants quand il y a entrave à l'écoulement de la bile et à la circulation sanguine dans les parois des conduits biliaires distendus, ou l'infection par des bactéries venues du sang ou de l'intestin, la stase biliaire facilitant la pénétration du microbe dont la pullulation favorise peut-être à son tour la production des concrétions.

Donc, stase biliaire, envahissement microbien, angiocholite et cholécystite, telles seraient, d'après Naunyn, les trois conditions pathogéniques de la lithiase.

Létienne a, dans sa thèse (1891) et diverses publications (1891-95), soutenu la théorie microbienne, admettant même que la présence de microbes, virulents ou non, peut produire la lithiase sans lésion préalable de la muqueuse. Citons encore les publications de Dufourt et Doyon. Gumprecht résumait la question en 1895 (*Deutsch. med. Woch.*), en acceptant la théorie microbienne et en indiquant la nécessité d'admettre, pour expliquer les cas nombreux de lithiase chez les vieillards et les femmes sans aucun symptôme d'infection biliaire, une infection silencieuse.

La théorie était alors, comme le dit Louis Fournier (*Origine microbienne de la lithiase biliaire*, Paris, 1896), dans la phase de probabilité; elle est entrée, suivant cet auteur, dans la phase de certitude depuis les publications de Gilbert et Dominici, Hanot et Létienne, et les siennes propres.

Gilbert et Dominici mettent en évidence la présence, au centre de certains calculs, de coli-bacilles très nettement déterminés, la fertilité des calculs jeunes, la présence, dans des calculs plus anciens, de formes bacillaires, de microbes morts, l'absence de toute forme microbienne colorable dans des calculs très âgés et la stérilité absolue du centre de ces calculs. Ils insistent sur le rôle considérable du bacille d'Escherich, hôte normal de l'intestin, dans la production des calculs et rapportent des tentatives de reproduction expérimentale de la lithiase par injection de cultures microbiennes dans la vésicule de chiens.

Hanot et Létienne aboutissent aux mêmes résultats quant à la présence des microbes au centre des calculs; ils décrivent les calculs de formation récente, de consistance plus molle, vaguement arrondis ou muriformes, moins homogènes, onctueux au toucher, plus pâles, jaune de chrome ou jaune d'or, et les calculs anciens, plus durs, pyramidaux ou prismatiques, à facettes, à couches concentriques stratifiées, diversement colorés.

M. Hanot a rapporté le premier exemple du bacille d'Eberth au centre des calculs.

Puis Gilbert et L. Fournier (*Soc. de biol.*, 1896) réunissent des cas de lithiase humaine et bovine. Sur 70 cas de lithiase, 47 fois les calculs ne contenaient pas de microbes vivants, et l'examen sur lamelles ne montrait pas de formes microbiennes; 20 fois les calculs contenaient le bacille-coli vivant; 3 fois les cultures restèrent négatives tandis que l'examen direct révélait la présence de formes bacillaires, évidemment micro-organismes morts. Il est donc acquis que le centre des calculs contient très souvent des micro-organismes. A ceux qui invoquent le fait comme preuve de l'origine microbienne de la lithiase, on a objecté que ces microbes ont été accidentellement englobés au moment de la précipitation des éléments du calcul; les partisans de la théorie microbienne répondent que la fréquence considérable de ces cas exclue la possibilité de simples coïncidences. On a pu penser que les microbes ont pénétré secondairement dans les calculs déjà formés.

Il paraît possible, en effet, que cette pénétration secondaire ait lieu, dans quelques cas, par les canaux d'infiltration décrits par Naunyn et Bücking dans les calculs jeunes et constitués presque exclusivement de cholestérine pure; mais le fait paraît irréalisable pour les calculs de la catégorie des pigmentaires à coque résistante et dure, à moins que celle-ci ne soit effritée, fissurée.

La présence dans les calculs des microbes de même espèce que ceux qui existent dans la bile du même sujet, est un argument de valeur. On a trouvé que la bile et les calculs renferment des microbes semblables quand les calculs sont en voie de formation. Plus tard, ou bien la bile et les calculs sont stériles; ou ils contiennent des espèces dissemblables; ou la bile est stérile et les calculs habités, ou inversement. Enfin les calculs peuvent contenir des microbes morts, la bile étant microbienne ou stérile.

Voici l'interprétation fournie par L. Fournier pour ces divers cas.

Quand la cholécystite primitive s'atténue, les microbes disparaissent de la vésicule; mais le calcul qui s'est développé s'est recouvert d'une coque de plus en plus épaisse et imperméable. Si cette coque ne se forme pas, comme pour certains calculs de cholestérine, ou si elle ne devient pas assez épaisse, le calcul restera perméable, et, à chaque invasion microbienne ultérieure de la bile, pourra être pénétré par les micro-organismes mobiles. Si cette pénétration ne peut avoir lieu, on peut trouver dans le calcul les microbes de la première invasion, alors que la bile est stérile ou infectée par d'autres microbes.

Les microbes enfermés dans le centre des calculs y meurent, au bout d'un temps actuellement impossible à préciser, variable sans doute suivant le degré de persistance des échanges osmiques entre la bile et le centre des calculs, échanges qui apportent aux microbes les substances nécessaires à leur développement et débarrassent le centre du calcul de leurs produits de sécrétion; on peut trouver, au bout d'un certain temps, des formes microbiennes difficilement colorables, ne donnant aucune culture. Enfin toute forme microbienne peut

avoir disparu et les calculs demeurer stériles, tandis que la bile peut être ou stérile ou infectée par des micro-organismes qui l'ont secondairement envahie.

On admet actuellement deux variétés pathogéniques de lithiase : coli-bacillaire et typhique, suivant que c'est le bacille d'Escherich ou le bacille d'Eberth qui a infecté primitivement la vésicule. Enfin H. Claude a signalé des faits expérimentaux et cliniques, de nature à faire admettre que des lésions hémorragiques de la vésicule, causées par des poisons microbiens, peuvent, par les caillots qu'elles y laissent, déterminer des calculs (lithiase toxi-microbienne). L. Fournier a réussi à obtenir chez les animaux la lithiase typhique expérimentale. (Cf. Gilbert et Fournier, *Presse médicale*, mai 1898.)

La lithiase coli-bacillaire est la plus fréquente, parce que le coli-bacille est le grand envahisseur des voies biliaires. La lithiase typhique est en rapport avec ce fait clinique incontestable qu'on retrouve bien souvent la fièvre typhoïde dans les antécédents des lithiasiques et que la cholécystite est fréquente au cours de la fièvre typhoïde.

Quoi qu'il en soit de la théorie microbienne, il est impossible de faire table rase des *conditions étiologiques établies depuis longtemps par l'observation clinique.*

Les *femmes* et les *vieillards* sont les plus soumis à la lithiase biliaire : 24 femmes sur 31 cas (Bouchard). Le maximum de fréquence chez la femme est dans la période génitale de sa vie, depuis l'établissement de la menstruation jusqu'à la ménopause, période où, comme on l'a prouvé, les oxydations sont ralenties, la production de l'acide carbonique diminuée. Plus tard, la femme vieillie ajoute à la prédisposition de son sexe celle qui frappe tous les vieillards par suite du ralentissement sénile de l'activité nutritive. M. Bouchard fait observer que c'est aussi chez la femme pendant la vie génitale et dans la vieillesse que se rencontre surtout l'ostéomalacie; ainsi le même trouble nutritif qui produit des acides en excès et soustrait la chaux des tissus, peut aboutir à la précipitation de la cholestérine comme au ramollissement des os.

Quand on examine de plus près les conditions occasionnelles de la vie génitale de la femme, on note que le mariage, la grossesse, l'accouchement, la lactation signalent souvent l'apparition de la lithiase, nouveau point de contact avec l'ostéomalacie. M. Bouchard pense que le foie sur lequel influent ces divers états, soit en le troublant fonctionnellement, soit en le modifiant même anatomiquement, est l'intermédiaire entre eux et la précipitation de la cholestérine : son rôle n'est-il pas de métamorphoser la matière? Il peut donc faire varier la production de la cholestérine, comme celle des acides biliaires. La glycosurie qui résulte du défaut d'utilisation du sucre et l'obésité par défaut de combustion des graisses sont aussi en rapport avec les troubles du fonctionnement du foie. Les maladies chroniques de l'utérus sont des conditions auxiliaires dans la production de la lithiase biliaire, comme elles engendrent souvent aussi l'obésité.

Viennent ensuite comme influences étiologiques la *sédentarité* professionnelle, la vie dans un *air confiné*, dans les *climats froids et humides*, toutes causes qui ralentissent la nutrition; l'*alimentation trop copieuse*, qui introduit trop de combustible dans l'économie et ne laisse pas assez d'oxygène pour l'oxydation complète des acides organiques ; les *ennuis*, les préoccupations, tout ce qui perturbe la nutrition en général et, en particulier, celle du système nerveux, peut-être parce qu'elle rend excessive la désassimilation du tissu nerveux et la mise en liberté de la cholestérine.

Le trouble nutritif qui consiste en un ralentissement des combustions, en une oxydation insuffisante des acides, peut être héréditaire ou inné. L'histoire pathologique des individus sujets à la lithiase biliaire révèle dans leur passé une fréquence incontestable des maladies suivantes : les gourmes, les poussées d'eczéma ou d'impétigo, les pseudo-exanthèmes, les érythèmes circinés ou marginés, l'urticaire, plus tard les coryzas, les bronchites à répétition, plus tard encore les eczémas durables, circonscrits, les plaques érythémateuses ou eczémateuses du pli génito-crural, les névralgies, les migraines, les lumbagos, les congestions de la tête, les céphalalgies gravatives souvent accompagnées d'épistaxis, les hémorrhoïdes, les dyspepsies durables, auxquelles peut s'ajouter la congestion du foie, enfin la gravelle, le rhumatisme aigu ou le rhumatisme chronique partiel, la goutte, l'asthme, l'obésité, le diabète.

Ce sont encore les mêmes maladies qu'on retrouve chez les ascendants. C'est l'hérédité de la diathèse, du trouble nutritif, qui est évidente, car pour la lithiase elle-même, elle s'observe rarement chez les ascendants des lithiasiques. Les nombreuses observations dont le dépouillement a été publié par M. Bouchard emportent la conviction au sujet de l'association de la lithiase biliaire aux maladies arthritiques. D'ailleurs, depuis plusieurs siècles, on a reconnu certaines de ces coïncidences : celle des calculs hépatiques et rénaux avait été signalée par Baglivi, Bianchi, Morgagni ; elle a été confirmée par Fauconneau-Dufresne ; Willemin a trouvé dans le quart des cas de lithiase biliaire la coïncidence de la diathèse urique, et Sénac 5 fois sur 4. La fréquence du rhumatisme et de la goutte, de l'asthme chez les lithiasiques a été admise aussi par eux, par N. G. de Mussy.

Et maintenant comment concilier ces notions avec la théorie microbienne exposée plus haut? — Cela ne nous paraît nullement impossible. En admettant que la présence de microbes dans la vésicule y soit nécessaire pour provoquer une cholécystite et la précipitation de la cholestérine, le rôle de la prédisposition diathésique, héréditaire ou acquise par le genre de vie, explique que tous les individus dont la bile a été infectée ne deviennent pas lithiasiques. Naunyn et les Allemands dénient tout rôle à l'hérédité et à la prédisposition diathésique. L. Fournier, moins intolérant, fait remarquer « que les conditions de terrain, de prédispositions morbides, le ralentissement de la nutrition n'infirment en rien le rôle déterminant des micro-organismes dans la production de la lithiase », et Galippe avait sagement déclaré : « La théorie parasitaire n'exclut pas la théorie humorale, pas plus que l'introduction dans la pathologie du rôle des microbes comme agents producteurs de certaines maladies n'a modifié l'idée ancienne du terrain, c'est-à-dire du malade ».

Pour la description de la colique hépatique et des autres *accidents* de la lithiase biliaire, nous renvoyons aux maladies du foie.

***Hygiène et régime.*** — Pour prévenir et guérir la lithiase biliaire, nous devons nous bien rappeler les conditions pathogéniques.

Pour prévenir l'infection des voies biliaires par le coli-bacille et le bacille typhique, nous sommes peu armés. Empêcher la dyspepsie, qui est capable de rendre le bacille d'Escherich plus virulent, combattre la constipation, faire de l'antisepsie intestinale autant que possible pendant la fièvre typhoïde par des purgatifs salins fréquents, le calomel, le naphtol, le charbon, tout cela est indiqué et n'est pas négligeable.

[P. LE GENDRE.]

Il ne nous paraît pas moins utile de se préoccuper des moyens de modifier la prédisposition morbide inhérente à la nutrition défectueuse. Les acides organiques n'étant pas brûlés, avons-nous dit, la chaux est mise en liberté, la bile devient acide ou moins alcaline et plus riche en chaux; par suite d'une double décomposition des savons alcalins et des sels biliaires alcalins, il y a production de savons de chaux et de sels biliaires de chaux insolubles. Une sorte de laque de matière colorante et de chaux ou un précipité calcaire sert de noyau au calcul, qui se trouve formé en majeure partie de cholestérine précipitée. Or la cholestérine est précipitée d'autant plus qu'il y a dans la bile plus de cholestérine, moins d'eau, que la bile est moins rarement expulsée, qu'il y a trop peu d'acides gras fixes, trop peu d'alcalis, trop d'acides inorganiques et trop de chaux.

Or, par le régime nous pouvons influencer ces diverses conditions.

Il y a de la cholestérine alimentaire dans tous les tissus animaux, car tous contiennent de la lécithine; on donnera donc, pour prévenir ou combattre la lithiase biliaire, peu de viande, surtout de sang, de cerveau ou de jaune d'œuf.

L'eau est en très forte proportion dans la bile, près de 800 grammes par jour, mais elle est en très grande partie résorbée; elle vient surtout des boissons. On ne doit donc pas rationner trop l'eau aux lithiasiques. S'ils sont atteints de dilatation gastrique, et qu'on désire réglementer la quantité des boissons prises aux repas, on peut leur faire boire, quand ils se couchent, une infusion chaude ou leur faire absorber de l'eau par la voie rectale.

Pour prévenir la stagnation de la bile, on évitera des repas trop rares, 3 par jour seront pourtant suffisants en général; on combattra la constipation, on interdira la constriction de la région hépatique par le corset.

Pour obtenir des acides gras fixes, on ne supprimera pas les graisses, mais on ordonnera des alcalis sous forme de végétaux verts et de fruits, afin de neutraliser les acides organiques qui dissolvent la chaux; on ne doit pas redouter les acides végétaux, parce que dans le sang leur oxydation aboutit à la formation de bicarbonates alcalins.

Suivant certains expérimentateurs allemands (Niessen et Mandelstamm, 1891), le sel de Carlsbad, les bicarbonate, chlorure, sulfate et phosphate de soude, les acétate, tartrate, citrate, carbonate de potasse n'ont aucune influence à petites doses, sur la quantité ni sur la composition de la bile; à fortes doses ils diminuent la sécrétion biliaire, qui devient plus concentrée, plus épaisse, sans modifier le taux des pigments et des acides biliaires; c'est l'acétate de potasse qui diminue le plus la sécrétion biliaire. Suivant Niessen, l'action favorable, empiriquement constatée des alcalins sur les calculs biliaires et sur l'ictère, s'expliquerait par cette diminution de la bile, qui par suite serait plus facilement résorbée et stagnerait moins dans les voies biliaires.

Pour éviter l'excès de chaux dans la bile, on se souviendra que, plus on introduit de potasse dans l'économie, moins il y a de chaux libre. On prescrira donc encore à ce point de vue les végétaux verts et les fruits, mais on interdira les eaux séléniteuses (sulfatées calciques), ainsi que les eaux minérales contenant l'acide carbonique comme élément principal, et les boissons riches en acide carbonique, vins mousseux, bière, cidre; on pourra conseiller l'eau distillée, en ayant soin de l'aérer; l'eau de citerne, qui a été longtemps recherchée par les calculeux, peut être aussi utile dans la lithiase biliaire que dans la lithiase rénale ou vésicale.

En résumé, le régime dans la lithiase biliaire comprendra une alimentation carnée modérée, l'abstention de boudin, de cervelle; l'usage réservé du jaune d'œuf. On usera peu du sucre et des farineux, parce que le sucre consomme l'oxygène et entrave donc la destruction des acides, parce que les farineux contiennent trop de chaux et trop d'amidon.

La graisse sera prise en quantité modérée; l'abondance des légumes verts et des fruits permettra de rétablir le volume accoutumé des aliments et le rapport entre les aliments ternaires et les substances azotées; on évitera les eaux calcaires et lourdes; on autorisera le vin rouge, sauf contre-indications provenant d'un état dyspeptique. Le café et le thé ne doivent être pris qu'avec réserve.

# CHAPITRE IV

## GRAVELLE

***Étiologie.*** — La gravelle existe dans toutes les parties du monde; elle est cependant plus rare dans les pays très chauds ou très froids que dans les pays tempérés.

Après avoir eu son maximum de fréquence en Hollande et en Angleterre, comme la goutte, elle y décroît graduellement.

On la voit dans la race nègre. Si on l'a rencontrée exceptionnellement chez les Arabes, c'est qu'ils ont une alimentation peu animalisée et vivent toujours au grand air. Les marins, malgré une alimentation animale prédominante, sont préservés aussi par la vie à l'air libre qui accélère chez eux la nutrition : Hutchinson n'a relevé qu'un cas de pierre sur 34000 marins anglais, mais les officiers qui vivent en grande partie à terre y sont sujets.

Les animaux vivant à l'état domestique : chien, fauves des ménageries, sont atteints assez souvent de calculs urinaires.

L'homme a la gravelle cinq fois plus souvent que la femme, aussi bien dans l'enfance que dans l'âge adulte. C'est la gravelle rénale qui se voit principalement chez l'adulte; l'enfant et le vieillard ont plutôt la pierre vésicale. Chez le nouveau-né on trouve des amas d'acide urique cristallisé dans les tubes du rein (Charrin aîné), mais ces concrétions ne vont pas jusqu'à former des graviers.

Le nourrisson à la mamelle n'est pas exempt de colique néphrétique, mais chez lui c'est l'oxalate de chaux qui forme les calculs, comme chez l'enfant plus grand dans certaines conditions. Chez l'enfant pauvre, trop tôt nourri de soupes et de bouillies, chez les paysans, qui dans un estomac souvent dilaté entassent une grande masse d'aliments végétaux, c'est la gravelle oxalique qui se voit surtout.

Chez l'adulte, chez le gros mangeur des classes aisées ou des villes qui se nourrit de viande principalement, c'est la gravelle urique qui est de beaucoup la plus fréquente.

On peut voir les deux gravelles se succéder ou s'associer chez un même individu.

On a noté encore la prédisposition des professions sédentaires, intellectuelles;



[P. LE GENDRE.]

les grands de la terre dans l'ordre politique, comme dans l'ordre scientifique, littéraire et artistique, ont toujours été des victimes de la gravelle : elle a tourmenté Cromwell, Napoléon, Montaigne.

L'hérédité, incontestée, est plus manifeste sous la forme indirecte. Les parentés morbides de la gravelle sont les mêmes que celles des autres maladies arthritiques. Pour ne citer que la statistique de M. Bouchard, la gravelle complique l'obésité 1 fois sur 10 et existe 1 fois sur 5 chez les ascendants des obèses; elle accompagne le diabète 1 fois sur 6 et se retrouve 1 fois sur 5 chez les ascendants des diabétiques; elle se voit 1 fois sur 5 cas de goutte et se rencontre 1 fois sur 8 chez les ascendants des goutteux.

La gravelle peut être de cause générale ou de cause locale; car les concrétions qui se forment dans les voies urinaires, en mettant de côté les cas exceptionnels (gravelles de cystine, gravelles pileuses), qui intéressent plutôt le chirurgien et sont des curiosités pathologiques, se réduisent à 3 catégories : la gravelle *urique*, la gravelle *oxalique*, la gravelle *phosphatique*.

Les deux premières découlent d'un trouble de la nutrition; la troisième est la conséquence d'une inflammation catarrhale ou ulcéreuse des voies urinaires (cystite ou pyélite) avec fermentation microbienne.

Nous en dirons quelques mots seulement, pour bien montrer que sa pathogénie même la place hors du cadre des maladies de la nutrition. Il est vrai que la précipitation des phosphates et carbonates terreux ne se produit que dans une urine alcaline et que cette alcalinité de l'urine peut être quelquefois la conséquence d'un excès d'alcalinité du sang.

Les calculs dans la GRAVELLE PHOSPHATIQUE se composent de phosphate de chaux, de phosphate ammoniaco-magnésien ou de carbonate de chaux, soit isolés, soit associés à deux ou à trois. Quand l'urine est alcaline parce que le sang est trop chargé de carbonate de soude et de potasse (abus des eaux alcalines), les calculs sont constitués par du phosphate de chaux et du carbonate de chaux. Dans les cas où l'ammoniaque, qui n'existe pas à l'état normal dans l'urine, y apparaît par suite de maladies générales ou d'une alimentation défectueuse, il peut y avoir précipitation de phosphate ammoniaco-magnésien. Le noyau qui sert de centre à la concrétion des précipités phosphatiques de l'urine peut être un corps étranger ou un calcul primitif d'acide urique. L'alcalinité excessive du sang et celle des urines venant à cesser, tandis que le trouble nutritif qui engendre la gravelle urique ou oxalique persiste, les couches phosphatiques secondaires peuvent à leur tour se recouvrir de couches tertiaires d'acide urique ou d'oxalate de chaux.

Quand il existe une inflammation catarrhale ou purulente dans les voies urinaires, au niveau des parties ulcérées et saignantes, les phosphates se précipitent au contact du plasma sanguin. Ils produisent moins de véritables calculs qu'une boue crayeuse qui stagne dans le bas-fond, peut incruster certains points de la muqueuse, s'enchatonner dans quelque diverticule vésical. Quelquefois c'est un calcul primitif d'acide urique qui ulcère la muqueuse, l'enflamme et provoque la précipitation des phosphates autour de lui.

La fermentation de l'urine dans les réservoirs qui la contiennent est le résultat d'un ferment, généralement figuré; c'est rarement le ferment de Pasteur et van Tieghem, torulacée en chapelets flexueux et forts longs, qui transforme l'urée en carbonate d'ammoniaque, qui vit dans la vessie et s'y développe, mais seulement à la condition d'y avoir été introduite mécanique-

ment. M. Bouchard dit que l'on rencontre bien plus souvent dans la vessie « une bactérie bacillaire, analogue, sinon identique, au *bacterium termo*, qui peut également acquérir un grand développement et constituer des chaînes de 10 et 20 articles ». Elle provoque aussi la formation d'ammoniaque dans l'urine. Elle a été étudiée depuis par Clado et surtout par Albarran, et elle peut, à la différence de la bactérie de van Tieghem, pénétrer spontanément dans la vessie; car, si elle est immobile à l'état adulte, elle possède, quand elle est représentée après sa segmentation par des bâtonnets jeunes isolés ou accouplés deux à deux, des mouvements oscillatoires qui peuvent la faire progresser jusqu'à la vessie à travers l'urètre depuis le prépuce, humecté d'urine, des individus qui urinent par regorgement, et sur lequel on la trouve toujours végétant activement.

Quoi qu'il en soit, introduits à la faveur d'un cathétérisme non aseptique ou ayant pénétré spontanément, ces ferments figurés alcalinisent l'urine par la production de carbonate d'ammoniaque, et fournissent l'occasion aux phosphates calcaires ou ammoniaco-magnésiens de se concréter soit primitivement à l'état de boue ou d'incrustation, soit autour d'un calcul urique ou oxalique préexistant de manière à engendrer un calcul mixte. Ainsi la formation des calculs mixtes reconnaît toujours une des trois causes suivantes : ulcérations provoquées par le calcul primitif, usage abusif des eaux alcalines, ou cathétérisme qui introduit l'agent des fermentations ammoniacales.

**Gravelle urique.** — Mais la gravelle qui doit nous occuper surtout, nous médecins, c'est la gravelle urique, dite encore diathésique (Durand-Fardel) ou gravelle rouge.

Elle est la conséquence d'une perturbation dans la destruction de la matière azotée, qui, non seulement amène une production plus considérable d'acide urique, mais *diminue sa solubilité*. L'acide urique ne se produit jamais dans les voies urinaires; s'il s'y précipite, ce n'est pas parce que les urines sont devenues alcalines, car l'alcalinité s'oppose au contraire à la précipitation de l'acide urique.

L'acide urique est très peu soluble dans l'eau; il faut, pour en dissoudre 1 partie, au moins 14000 parties d'eau froide et 1800 parties d'eau chaude. Mais il est en dissolution dans l'urine à la faveur des phosphates tribasiques qui donnent lieu à la formation d'urates plus solubles, en cédant à l'acide urique un équivalent de base.

La quantité d'acide urique excrétée en 24 heures par l'homme oscille entre 0,50 et 0,80.

Diverses hypothèses ont été faites au sujet du mode de formation de l'acide urique : la rate, les tissus transformables en gélatine, le foie, les globules blancs ont été considérés par différents auteurs comme les lieux d'origine. On l'a fait dériver par oxydation de la sarcine et de la xanthine, du glycocolle par copulation; on l'a regardé comme un degré préalable de l'urée. Il faut se contenter de le considérer plus vaguement comme un produit intermédiaire de transformation des matières azotées, et lui attribuer les aliments pour origine; car l'animal ne fait que puiser directement dans les végétaux, ou indirectement dans les corps d'animaux qui se sont nourris de végétaux, la matière azotée qui ne peut être formée dans le corps de l'animal.

Les circonstances qui augmentent la production de l'acide urique sont l'ali-

mentation trop abondante ou trop riche en azote, la dyspepsie acide, l'insuffisance des boissons ou l'abus des boissons gazeuses, acides, sucrées (champagne, cidre), l'insuffisance ou l'excès d'exercice musculaire, l'insuffisance de l'activité de la peau (ichthyose, absence de sudation), l'application du froid sur la peau (bains froids), les obstacles apportés passagèrement ou d'une manière permanente à la respiration (dyspnée cardiaque, emphysème, pneumonie, intoxication oxycarbonée), cirrhose du foie, vie sédentaire et séjour dans un air confiné, débilité ou perversion congénitale ou acquise du système nerveux.

Il ne faut pas oublier que la surproduction d'acide urique ne suffit pas à amener la gravelle, si en même temps l'acide urique ne devient pas moins soluble. Or, les conditions qui entravent sa solubilité sont : la concentration des urines (boissons insuffisantes, sudations excessives), augmentation de leur acidité par l'excès de phosphates acides, comme cela arrive quand il y a ralentissement des mutations nutritives.

***Hygiène et régime.*** — La pathogénie nous enseigne que la gravelle suppose parfois une augmentation dans la production de l'acide urique, mais surtout une tendance à la précipitation de celui-ci. En tout cas, moins il y aura d'acide urique, moins il y aura de dépôt. En outre, quand la proportion d'eau est augmentée dans l'urine et l'acidité diminuée, il y a moins de dépôt.

Le régime peut être institué en vue de remplir une triple indication.

L'organisme ne fabrique pas une quantité déterminée d'acide urique; il en fabrique plus ou moins suivant la quantité de matière protéique ingérée. Il faut donc ramener au minimum la matière alimentaire azotée, et donner une quantité de gélatine qui puisse remplacer la matière protéique.

Il faut obliger l'organisme à fabriquer le plus possible de corps azotés solubles, urée, acide hippurique; il restera moins de protéine capable d'être transformée en acide urique. Ce n'est pas avec le régime qu'on augmente l'urée sans augmenter l'azote total. Mais avec le régime on augmente l'acide hippurique; il faut s'arranger pour fournir à l'organisme un radical auquel puisse se combiner le glycocolle, soit l'acide benzoïque, soit l'acide quinique, substances qui se trouvent fixées à la membrane de revêtement des végétaux verts. Ainsi les pommes avec leur cuticule donnent une quantité notable d'acide hippurique. Il ne faut pas négliger les petits moyens; car un calcul urinaire qui a mis des mois à se former peut ne peser que quelques centigrammes, et il n'est pas indifférent de diminuer chaque jour de quelques milligrammes la quantité d'acide urique précipité.

Ajoutons qu'il faut réduire le combustible, le sucre et l'amidon, éviter l'alcool et les boissons qui contiennent de l'acide carbonique, c'est-à-dire les vins mousseux et les cidres, qui sont considérés à bon droit comme capables d'augmenter la production et la précipitation de l'acide urique.

Pour diminuer la tendance à la précipitation de l'acide urique, il faut augmenter l'alcalinité du sang par l'introduction d'aliments contenant de la potasse; on donnera donc les végétaux verts et les fruits. On ne redoutera pas que la chaux introduite à la faveur des végétaux soit nuisible à la gravelle; elle ne joue un rôle que dans les gravelles où les calculs sont constitués par du carbonate et du phosphate de chaux, ou par l'acide oxalique; mais l'acide quinique de la cuticule compense avantageusement la présence de l'acide oxalique et la chaux n'a rien de nuisible à la gravelle urique.

D'après les recherches de Von Noorden, le carbonate de chaux serait utile contre les calculs néphrétiques en diminuant l'acidité de l'urine et sa richesse en phosphates acides et en dissolvant les urates, sans jamais provoquer la réaction alcaline de l'urine. Il faut alors administrer 25 à 30 grammes de carbonate de chaux par jour; pour y arriver pratiquement, G. Herxheimer (*Berl. klin. Woch.*, 1897) a fabriqué un pain de seigle dur contenant 5 pour 100 de carbonate de chaux finement pulvérisé et réparti uniformément (pain calcaire ou pain goutteux).

Il faut augmenter la quantité de la sécrétion urinaire en donnant libéralement les boissons chaudes et froides. Les boissons chaudes au moment du coucher serviront surtout à agir sur la nutrition générale en dissolvant dans les tissus les déchets accumulés, et en activant les échanges; l'eau froide, surtout alcaline, administrée pendant le jour ira dissoudre dans les reins et entraîner mécaniquement l'acide urique précipité dans les voies urinaires. L'eau distillée est bonne, l'eau de citerne convient surtout à la gravelle calcaire.

# CHAPITRE V

## DIABÈTE SUCRÉ

### (DIABÈTE VRAI)

***Historique.*** — Pour les anciens, Celse, Galien, Paul d'Égine, diabète signifiait *cachexie par flux urinaire excessif*, et la plupart n'y ont vu qu'une maladie des reins.

Il est possible que les médecins de l'Inde antique aient connu le diabète sucré, puisque les livres sanscrits parlent de l'urine « de miel » (Christie, Cantani); mais en Occident, excepté Paracelse (1500) qui devina une altération primitive du sang par une substance saline excitatrice de la sécrétion urinaire, aucun médecin n'entrevit la vérité avant que Thomas Willis (1674), découvrant la saveur mielleuse et sucrée de l'urine de certains polyuriques, n'eût distingué nettement le diabète sucré (*d. mellitus* ou *anglicus*) et le diabète insipide.

On peut ensuite diviser en 3 périodes le développement des connaissances médicales sur le diabète.

Dans l'une, la présence du sucre n'est attestée que par des caractères organoleptiques.

Dans la suivante, on reconnaît le sucre par des caractères chimiques, par la fermentation alcoolique, on le recueille par évaporation de l'urine et on le dose par la pesée — Pool et Dobson (1775), Cawley (1778), Franck (1791). On commence à signaler la matière sucrée dans le sang (Jean Rollo, 1797).

On s'aperçoit que le sucre contenu dans l'urine diabétique n'est pas du sucre ordinaire (Nicolas et Gueudeville, 1803).

Enfin, dans une troisième période qui n'est pas encore close, la pathogénie s'édifie laborieusement au fur et à mesure des progrès de la chimie et de la physiologie. Mead avait commencé dès le XVIII^e siècle à pressentir que le foie pouvait jouer un rôle dans la production du diabète. Rollo avait conçu une

première interprétation pathogénique avec laquelle nous comptons encore, lui qui disait que le diabète provient « de quelques changements morbifiques dans les puissances naturelles de la digestion et de l'assimilation..., qu'on obtient la guérison par un régime et des médicaments propres à prévenir la formation de matière sucrée..., par le repos, une entière abstinence des végétaux, un régime animal exclusif, etc. »

Avec Tiedemann et Gmelin (1827), Bouchardat (1839), Mialhe, Magendie (1847), on apprend que le sucre n'est pas un produit étranger à l'organisme, qu'il est une des substances issues des transformations digestives normales et qu'il pénètre dans le sang après chaque digestion; que le sucre diabétique est de la glycose.

Par Cl. Bernard (1848) nous avons appris le rôle du foie dans la métamorphose du sucre alimentaire en glycogène qu'il emmagasine avant de le transformer de nouveau en glycose et de le livrer au sang pour les besoins de l'organisme; nous avons connu l'influence du système nerveux central sur la fonction glycogénique. Alors commence l'époque contemporaine, dont l'historique est inséparable de l'étude des théories pathogéniques qui nous divisent encore.

***Étiologie***. — Il en est de l'étiologie du diabète comme de celle de la plupart des maladies. Un grand nombre de circonstances réputées étiologiques sont probablement de pures coexistences; aussi, après avoir énuméré celles que la nosographie traditionnelle nous a léguées, devons-nous faire un choix parmi elles, en les critiquant à la lumière des notions pathogéniques, précédemment dégagées.

Le diabète peut se développer spontanément chez les animaux. P. Ferraro a étudié sur une chienne l'anatomie pathologique qui ne diffère pas essentiellement de ce qu'on trouve chez l'homme (Il Morgagni, 1885).

Le climat ne paraît pas avoir d'influence manifeste sur la production du diabète, qui a été vu sous toutes les latitudes. On a noté, il est vrai, que, rare en Hollande et en Russie, au Brésil et aux Antilles, et même inconnu en certaines parties de ces pays, il avait été fréquent autrefois dans l'Inde et surtout à Ceylan (Hirsch); qu'il est fréquent de nos jours en Italie (Cantani), tandis qu'il serait relativement peu fréquent en Allemagne et en Autriche. Dans tous les pays il y a des provinces et même des centres de population dont les habitants semblent prédisposés au diabète : on a cité en Allemagne la Thuringe et le Wurtemberg (Betz), en France la Normandie, en Angleterre les districts agricoles et surtout les plus froids : Norfolk, Suffolk, Berkshire et Huntingdon (Dickson). Mais la raison de ces variations dans la fréquence du diabète suivant les pays doit être très probablement cherchée dans les différences des habitudes d'alimentation et d'hygiène générale, comme aussi dans l'aptitude de certaines races aux maladies arthritiques et dans la détérioration progressive des familles par suite du croisement trop rare des races.

L'influence alimentaire se résume-t-elle dans l'abus des aliments riches en amidon et en sucre? La fréquence du diabète à Ceylan est attribuée par Christie à l'alimentation exclusivement végétale; les laboureurs de la Thuringe se nourrissent surtout de substances amylacées. Cantani explique aussi le grand nombre de diabétiques qui se voient dans le sud de l'Italie et à Malaga par l'usage abusif des pâtes, des fruits, des sirops et des glaces sucrées. Les nègres qui vivent dans les plantations de canne à sucre devraient leur diabète à la même cause. Les boissons riches en sucre et en substances amylacées auraient la

même action, le vin doux, le moût de fruits frais, la bière [1] à cause de la dextrine, du sucre et de l'alcool, le cidre. L'influence du cidre a été très discutée : on a signalé la rareté du diabète dans des districts anglais où l'on en boit beaucoup; Leudet père a remarqué que dans la population ouvrière de Rouen, qui consomme beaucoup de cidre, il y a moins de diabétiques que dans la population riche qui n'en boit guère.

Mais il ne faudrait pas voir dans l'influence alimentaire exclusivement l'abus des matières sucrées et amylacées. Toute alimentation *défectueuse par excès* peut être incriminée, parce qu'elle est une des causes du ralentissement de la nutrition. M. Bouchard a trouvé dans sa statistique 45 fois sur 100 un régime alimentaire surabondant; il n'incrimine pas moins les viandes et les graisses que les féculents et les sucres. « L'Anglais, qui mange peu de pain et de sucre, devient diabétique parce qu'il est gros mangeur de viande, de lard grillé, de graisse de bœuf et de pommes de terre; mais il ne faut pas oublier non plus qu'il ne dédaigne pas de généreuses rations d'alcool, cette substance qui ralentit à un si haut degré les actes nutritifs. »

Après l'alimentation défectueuse, on doit placer comme cause prédisposante efficace de diabète l'insuffisance d'exercice physique, la sédentarité, qu'elle soit la conséquence de la profession ou des goûts. Son influence a paru s'exercer 20 fois sur 100 (Bouchard).

Rien n'est plus instructif au point de vue des influences diverses de l'alimentation, de la sédentarité et de l'hérédité — facteur sur lequel nous reviendrons — que la fréquence incontestée du diabète chez les *Israélites*. Bouchardat l'avait signalée, Seegen l'a démontrée (36 diabétiques sur 140 qu'il soignait à Carlsbad étaient Juifs). M. Bouchard a bien analysé les raisons de cette fréquence. Citadins presque tous, au moins dans nos contrées, répugnant à l'agriculture, les Juifs sont des commerçants et des banquiers, obligés comme tels d'habiter les cités populeuses, où leur vie se passe dans l'air confiné des bureaux ou des comptoirs, privés de lumière et d'exercice musculaire. Amis d'ailleurs de la bonne chère, que leur permettent leurs occupations en général lucratives, ils accumulent encore par l'hérédité ces multiples conditions défavorables. Citadins, fils et petit-fils de citadins, ils se marient toujours entre eux et ne corrigent pas les influences héréditaires par des croisements avec les habitants des campagnes. Aussi le ralentissement de la nutrition est-il à peu près universel dans la race juive, avec son cortège de maladies, parmi lesquelles le diabète.

En dehors des influences hygiéniques, alimentaires et professionnelles qui s'accumulent pour créer chez les Israélites une prédisposition au diabète, peut-être y a-t-il une question inhérente à la race, à la constitution primordiale. On s'est même demandé si les espèces animales autres que l'homme étaient capables de devenir diabétiques. Prout croyait que non; mais des observateurs dignes de foi ont signalé des cas de diabète chez le cheval, le singe (Leblanc et Bérenger-Féraud), chez le chien (Falk, Ferrero).

L'influence de l'hérédité est admise par tous les pathologistes. Signalée par Rondelet (père et fille), Morton (père et fils, 4 frères ou sœurs), Isenflamm (8 enfants d'une même famille), elle est évidente dans 15 pour 100 des cas d'après Seegen, et dans 25 pour 100 d'après la statistique de M. Bouchard.

[1] KRATSCHMER, *Centralb. f. die medic. Wissenschaft*, 1886.

Seul Griesinger n'a relevé l'hérédité directe et similaire que 5 fois sur 125 cas. Mais l'hérédité doit être comprise dans un sens plus large et M. Bouchard a bien mis en lumière la fréquence des maladies du même groupe nosologique que le diabète, c'est-à-dire des *maladies par nutrition retardante* chez le diabétique et chez ses parents.

C'est le rhumatisme (54 pour 100), l'obésité (56 pour 100), le diabète (25 pour 100), la gravelle (21 pour 100), la goutte (18 pour 100), l'asthme (11 pour 100), l'eczéma (11 pour 100), la migraine (7 pour 100), la lithiase biliaire (7 pour 100), qu'il a rencontrés *chez les parents*.

C'est l'obésité (45 pour 100), le rhumatisme musculaire (22 pour 100), la migraine (18 pour 100), le rhumatisme articulaire aigu (16 pour 100), l'eczéma (16 pour 100), la lithiase biliaire (10 pour 100), le rhumatisme articulaire chronique (8 pour 100), les névralgies (8 pour 100), l'urticaire (6 pour 100), les hémorragies fluxionnaires diverses (6 pour 100), le pityriasis (4 pour 100), l'asthme (2 pour 100), la goutte (1 pour 100), que M. Bouchard a relevés *dans les antécédents personnels* de ses diabétiques, soit dans le passé, soit en coexistence avec le diabète. La coexistence de la lithiase biliaire est encore plus fréquente chez la femme en particulier que si l'on établit la statistique d'après les observations en bloc; M. Bouchard l'a trouvée 55 fois sur 100 femmes diabétiques (1 fois sur 5).

Parmi les maladies qu'on rencontre encore souvent dans la parenté des diabétiques, il faut citer certaines *maladies nerveuses*, en particulier l'aliénation mentale (Seegen, Zimmer, Schmitz [1], Westphall) et l'épilepsie (Langiewicz, Griesinger, Lockart-Clarke). F. W. Pavy [2] est un de ceux qui ont insisté sur les relations du diabète avec les névroses (paralysie agitante, épilepsie, goitre exophtalmique), certains symptômes de l'ataxie, les douleurs fulgurantes et l'hyperesthésie cutanée. Aussi le coma diabétique ne serait pas, suivant lui, le résultat d'une intoxication, mais la conséquence d'un épuisement nerveux des centres cérébraux; Pavy est partisan de la théorie bulbaire du diabète. Il faut cependant différencier le diabète des glycosuries plus ou moins durables entraînées par des lésions nerveuses spontanées (affections vasculaires, tumeurs, compression ou altérations microscopiques) portant sur le centre bulbaire ou sur le trajet vague et sympathique de l'arc glycogénique (Lévy. Le diabète sucré dans ses rapports avec les lésions nerveuses spontanées. *Th. de Paris*, 1892). L'hystérie se rencontre encore souvent chez les ascendants des diabétiques; il est vrai que l'extrême fréquence de cette névrose d'une manière générale enlève un peu d'importance à cette coïncidence. Le lien entre le diabète et les maladies nerveuses, c'est le trouble nutritif. Les troubles héréditaires ou acquis du système nerveux peuvent accélérer ou ralentir la nutrition et la fréquente coexistence de l'arthritisme avec les névroses a fait créer le mot de *neuro-arthritisme*. Les diabétiques sont souvent des neuro-arthritiques.

Les relations du diabète avec les autres états morbides dans lesquels la nutrition est pervertie éclatent encore dans la coexistence fréquente de l'*obésité* avec le diabète, dont je parlais tout à l'heure. Si M. Bouchard a trouvé 45 obèses sur 100 diabétiques, Seegen a rencontré le diabète 52 fois sur 140 cas d'obésité, Zimmer 18 fois sur 62, Pfeiffer 55 sur 100.

Le *sexe* joue un rôle bien faible dans la prédisposition au diabète; il est plus

(1) R. Schmitz, Zür Ætiologie des Diabetes. *Berlin. Klin. Woch.*, 1891.
(2) *Brit. Med. Journal*, déc. 1885.

commun chez l'homme adulte, mais plus fréquent chez les petites filles. La glycosurie de la lactation chez les jeunes accouchées peut être quelquefois durable et d'une certaine gravité (Gaudard).

Au point de vue de l'*âge*, le maximum de fréquence est entre 50 et 70 ans; s'il est rare chez l'enfant, il est établi qu'il est à cet âge d'une extrême gravité (Leroux). Landrieux et Iscovesco ([1]) ont dit, d'après 6 cas chez des femmes de 66 à 72 ans, que la sénilité donne des caractères spéciaux au diabète glycosurique : il semble se présenter sous forme d'accès intermittents ou subintrants et s'accompagne d'azoturie, d'albuminurie non rétractile, de pigments biliaires qui attestent une sorte d'ataxie de l'assimilation chez les vieillards.

Nous avons parlé des professions sédentaires comme prédisposant au diabète; il n'est pas moins clair que le *rang social* et surtout l'opulence, qui sont des causes de vie plus oisive et d'alimentation plantureuse, favorisent l'apparition du diabète. Sur 218 diabétiques, Cantani a relevé 109 rentiers, ecclésiastiques et notaires.

L'existence du diabète simultanément ou successivement chez deux époux a frappé divers observateurs. Seegen et Betz avaient signalé ces cas de *diabète* dit *conjugal*. Betz inclinait à y voir l'indice d'une contagion possible. Senator, fait observer qu'il faut d'abord se demander si les mêmes influences hygiéniques, morales et alimentaires agissant sur deux êtres qui vivent en commun ne suffisent pas à expliquer l'existence de la même maladie chez l'un et l'autre. C'est aussi l'opinion de Lecorché, de Rendu. Les deux conjoints peuvent d'ailleurs être également prédisposés par l'arthritisme (Barthélemy) et l'hérédité. La question a été posée de nouveau par M. Debove à la Société des hôpitaux (20 juillet 1889). Le fait le plus frappant de Schmitz concerne une femme de 54 ans dont le premier mari, avec lequel elle vécut six ans, était mort diabétique. Peu après on constate chez elle le diabète. Elle se remarie au bout de dix-huit mois de veuvage. Trois ans après, son second mari, âgé de 55 ans et de souche saine, était trouvé diabétique.

Un fait curieux observé par M. Bouchard est le suivant. Il eut, il y a 15 ans environ, à soigner un diabétique, qui mourut 5 ans après, laissant une veuve et 3 garçons. Parmi ceux-ci le premier est atteint de diabète à 15 ans, en meurt à 17; le second, atteint à l'âge de 18 ans, meurt aussi 2 ans après l'apparition de sa glycosurie; le troisième, actuellement âgé de 27 ans, a eu à deux reprises, à la suite d'excès de régime alimentaire, du sucre dans ses urines. La mère, qui redoute l'apparition de ce symptôme, fait souvent analyser ses urines; or, depuis 2 ou 3 ans on constate l'apparition et la disparition successives du sucre; la maladie est chez elle en voie d'évolution, et M. Bouchard pense que la contagion remonte chez cette femme à 12 ans au moins, quoiqu'elle ne soit encore que légèrement atteinte; il est même tenté de croire que c'est pendant la gestation de ses enfants que la malade aurait été contaminée; la contamination remonterait donc à 27 ans au minimum.

Dans un cas de Marie, toute influence commune de régime alimentaire était écartée : le mari était le plus souvent en voyage et même, pendant ses séjours à Paris, mangeait rarement avec sa femme; ni l'un ni l'autre n'avaient de chagrins ni de graves soucis.

([1]) *Progrès médical*, 1885.

Le diabète conjugal a été étudié ensuite par Schmitz [1], Funaro [2], P. Marie [3], Oppler et Kultz [4], Senator [5], et tout récemment Boisumeau [6], dans une thèse où se trouvent des faits de Launois, Barthélemy. Cette thèse relève 101 cas, non compris ceux de Funaro (10 obs. sur 127 diabétiques soignés en Tunisie par lui et ses confrères). Debove avait recueilli 5 cas de diabète conjugal sur 50, Schmitz 26 sur 2320, Kultz 10 sur 900, Senator 9 sur 770; Boisumeau récapitule 56 cas sur 5159, soit un pourcentage de 1,08 pour 100, chiffre sans doute au-dessous de la vérité.

La contagion du diabète a d'ailleurs été défendue par Teissier (*Congrès de médecine de Lyon*, 1894); il a cité deux cas de personnes devenues diabétiques alors qu'elles blanchissaient le linge de personnes diabétiques, sans avoir eu d'antécédents héréditaires ni personnels expliquant leur diabète, il incrimine comme vecteur de contagion le linge de corps ou de table souillé par la salive ou l'urine. On a pu invoquer en faveur de la contagion les recherches de Charrin sur le diabète pancréatique expérimental, d'origine infectieuse (*Congrès de Lyon*, 1894), et P. Marie conclut « que, en présence d'un aussi grand nombre d'observations concordantes, s'impose la notion d'une contagion directe ou indirecte, et qu'il y a lieu d'ores et déjà de veiller sur la santé des personnes qui vivent avec les diabétiques ».

Mon ami, le docteur Fouquet, qui exerce au Caire, a vu 5 cas de diabète conjugal dans des ménages syriens; il a noté que, chez le deuxième conjoint atteint, une gingivite avait précédé la glycosurie, le premier ayant déjà de la gingivite.

Les causes énumérées jusqu'ici sont plutôt prédisposantes; les suivantes sont surtout occasionnelles : les *traumatismes*, les *affections aiguës et chroniques des centres nerveux*, surtout du cerveau (inflammations, ramollissement, dégénérescence), les tumeurs de cet organe consécutives à des traumatismes, en dehors même de celles qui peuvent porter précisément sur le plancher du quatrième ventricule et réaliser l'expérience de Claude Bernard.

Agissent aussi sur le système nerveux, pour aller inhiber la nutrition générale, les *influences morales* dépressives, qu'elles se manifestent brusquement ou que leur action se fasse sentir chaque jour pendant de longues années; la tension d'esprit que nécessitent les travaux intellectuels et les combinaisons financières ou politiques; tous les individus qui subissent les alternatives incessantes de l'angoisse et de l'espérance, le savant qui poursuit passionnément une découverte, comme le chef de parti ambitieux dans une assemblée politique ou le spéculateur, sont des candidats au diabète, et les monuments où l'on en trouve le plus grand nombre réunis sont l'Institut, les Chambres du Parlement et la Bourse.

Les *affections du tube digestif* agissent en troublant progressivement la nutrition, et de même le *refroidissement*, l'impression de l'humidité subite et unique ou réitérée. Les efforts physiques excessifs, les excès sexuels ont une influence plus discutable.

Mais certaines maladies paraissent pouvoir ouvrir la porte au diabète qui

(1) *Berlin. Klin. Woch.*, 19 mai 1890.
(2) Il diabete in Tunisia. *Bolletino medico-chirurgico*, 1895.
(3) *Sem. méd.*, 16 déc. 1895 et *Leçons de clinique médicale*, 1896.
(4) *Berlin. Klin. Woch.*, 7 juillet 1896.
(5) *Berlin. Klin. Woch.*, 27 juillet 1896.
(6) Thèse de Paris, 1897.

s'est montré dans la *convalescence de maladies*, les unes fébriles légères ou graves (rougeole, fièvre typhoïde), d'autres qui troublent les fonctions du foie (ictère par obstruction, Sweet) (1).

L'influence de l'*impaludisme* a particulièrement préoccupé Verneuil (2).

La *syphilis* paraît pouvoir jouer un rôle dans la production de certains diabètes. Les lésions syphilitiques du cerveau et du bulbe peuvent déterminer la glycosurie par leur siège même : méningite spinale postérieure, endartérite ou gomme du plancher du quatrième ventricule. M. Fournier, sans nier le diabète d'origine syphilitique, ne l'a pas observé. Scheinmann en a publié 10 observations. Feinberg (*Berl. Klin. Woch.*, nos 6 et 7, 1892) a cité un cas où le traitement spécifique amena la guérison de la polyurie et d'une glycosurie importante accompagnées de céphalées nocturnes, de paralysies oculaires actionnées par la syphilis cérébrale ; cependant quelques traces de sucre persistèrent. Ozenne, qui considère d'ailleurs le diabète syphilitique comme hors de toute contestation, a publié un cas de syphilome cérébral compliqué de glycosurie chez un arthritique, qui ne guérit que par le double traitement antisyphilitique et antidiabétique, et y voit un exemple d'hybridité pathologique (3).

Mais il ne faut pas appeler diabète syphilitique une glycosurie légère et transitoire qui a été rencontrée parfois dans les périodes initiales de la syphilis (M. A. Tchistiakow, *Vratch.*, 1894).

Charnaux (Essai sur le diabète sucré syphilitique. *Thèse de Paris*, 1894) incrimine tantôt des lésions nerveuses et tantôt des lésions pancréatiques syphilitiques, tantôt simplement l'action provocatrice de la syphilis chez des sujets prédisposés (diabète para-syphilitique).

***Anatomie pathologique.*** — Le SYSTÈME NERVEUX a été particulièrement étudié au point de vue anatomo-pathologique depuis que les travaux de Cl. Bernard ont fait connaître la glycosurie expérimentale par lésion du système nerveux.

Le *cerveau* n'a été trouvé normal par Saundby que 5 fois sur 27 autopsies ; 11 fois il y avait de l'œdème, de la congestion avec épaississement des méninges. D'autres auteurs ont trouvé de l'anémie ; Mackenzie, l'atrophie des circonvolutions. Luys a signalé le ramollissement. Abraham a trouvé dans la substance cérébrale des corpuscules amylacés et des masses colloïdes. Tardieu parle de la sclérose de la substance cérébrale et de la couleur foncée qu'il lui a souvent trouvée. On a rencontré des kystes dans les lobes frontaux, la protubérance, le bulbe, les plexus choroïdiens chez quelques diabétiques. Mais ces diverses lésions sont en général considérées comme le résultat des troubles de nutrition que crée le diabète, et non comme des causes.

Au contraire les tumeurs du *bulbe* et du quatrième ventricule, qui ont été exceptionnellement trouvées à l'autopsie des diabétiques, avaient évidemment causé la maladie dans ces cas. Ivan Michael (4) a trouvé à l'autopsie d'un diabétique typique, mort dans le coma avec acétonurie, un cysticerque adhérent au plancher du quatrième ventricule. Des foyers hémorragiques, des ramollissements ont été rencontrés dans le bulbe et la protubérance. M. Luys a décrit un

(1) Diabetes mellitus following obstructive jaundice. *N.-York med. J.*, p. 72, 19 janv. 1889.
(2) *Bull. de l'Ac. de Méd.*, 1881. — *Gaz. des Hôp.* et *Gaz. hebd.*, 1882.
(3) Communication au Congrès de Rome et *Bulletin méd.*, 1894.
(4) *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, XLIV, p. 597.

état d'hyperémie chronique avec exsudation diffuse ayant amené la dégénérescence des éléments nerveux et des lésions d'autant plus marquées que le diabète a duré plus longtemps.

Au point de vue chimique on a constaté dans les centres nerveux des granulations de glycogène en assez grande quantité, sous forme de véritables thromboses dans les vaisseaux de la moelle allongée et de la substance corticale (Futterer) (1). Ces granulations de glycogène forment aussi des embolies. Les oblitérations vasculaires par glycogène sont peut-être la cause de quelques accidents nerveux du diabète. Une proportion inusitée de fer a été signalée par Zaleski dans le cerveau.

Dans la *moelle* R. Williamson (*Brit. med. J.*, 1894) a trouvé dans deux cas des altérations des cordons postérieurs. A. Souques et G. Marinesco ont trouvé dans un cas des altérations des deux cordons postérieurs, sous l'aspect d'une zone pâle, triangulaire, à sommet tourné en dedans et disposée symétriquement dans toute la hauteur. Analogues d'apparence aux lésions que déterminent diverses intoxications, ces lésions ont été attribuées à des substances toxiques qui circulent dans le sang des diabétiques et seraient vraisemblablement, d'après ces observateurs, la raison anatomique de l'abolition des réflexes rotuliens dans quelques cas de diabète (2).

Les *nerfs cérébraux* n'ont été étudiés qu'au point de vue du pneumogastrique. Harley, Henrot, Frerichs ont trouvé chacun un cas où le nerf vague était comprimé par une tumeur. La compression, dans le cas de Frerichs, s'exerçait au niveau du quatrième ventricule sur le noyau d'origine du nerf; dans les deux autres cas, c'était le tronc qui était comprimé dans le thorax.

Lubimoff a signalé dans un cas de diabète une atrophie avec pigmentation du ganglion inférieur du vague.

Les altérations du *pneumogastrique* constatées dans des cas de diabète méritent d'être rapprochées des résultats observés par Arthaud et Butte dans leurs expériences sur l'irritation du pneumogastrique; la névrite qui suit la section dans le bout central amène la glycosurie, celle qui porte sur le bout périphérique produit la faim, la soif, la polyurie et l'épuisement.

Arthaud et Butte ont également réussi à produire la glycosurie en créant une névrite des nerfs de la première paire dorsale. Schiff a produit la glycosurie par l'irritation du bout central du sciatique.

Saundby n'a pas constaté d'altération des nerfs spinaux dans les autopsies de diabétiques. Mais Leyden a décrit une *polynévrite* diabétique; Buzzard (3), Althaus, Auché (4) ont vu des névrites périphériques disséminées ou localisées.

Les *nerfs sympathiques* ont été bien des fois examinés avec l'idée que le diabète pourrait dépendre de quelque lésion du système des nerfs splanchniques. Dès 1818, Duncan disait avoir trouvé le sympathique abdominal trois fois plus volumineux qu'à l'état normal. En 1842, Percy décrivait un épaississement et

(1) G. Futterer, Glycogen in den capillaren der Grosshirnrinde. *Centralbl. f. d. Med. Wiss.*, n° 28, 1888.

(2) Société de biologie, 8 mai 1897.

(3) Association médicale britannique, 1890.

(4) Auché, Des altérations des nerfs périphériques chez les diabétiques. *Arch. de méd. exp.*, II, n° 5, p. 635. — Pryce distingue deux formes de névrite diabétique, l'une motrice ou paralytique, l'autre sensitive ou ataxique (Brain, 1893); il insist l'association de l'athérome et de la névrite.

une induration cartilagineuse du ganglion semi-lunaire, des nerfs splanchniques, du nerf vague. En 1870, Klebs, Munk trouvent des modifications du plexus cœliaque. Lubimoff rencontre l'atrophie des ganglions sympathiques et de leurs cellules nerveuses. Hale White fait la même constatation dans 4 cas. Mais Singleton Smith a vainement cherché ces altérations.

Saundby a souvent trouvé dans ses autopsies de diabétiques les ganglions semi-lunaires hypertrophiés. Il rapproche de ce fait la production de glycosurie expérimentalement obtenue par la destruction des ganglions cervicaux supérieurs et inférieurs (Pavy), du premier ganglion thoracique (Eckhard), du ganglion abdominal (Klebs), par la section des nerfs splanchniques (Hensen, Arthaud et Butte). L'extirpation du plexus cœliaque est suivie de glycosurie temporaire et d'acétonurie (Lustig, Pfeifer), puis d'un épuisement mortel.

A. Cavazzani a trouvé dans un cas des lésions très marquées (atrophie du plexus cœliaque et des ganglions à la fois scléreux et stéatosés) (*Centralb. f. Allgem. Path. u. path. An.*, juillet 1895).

Le SANG des diabétiques est généralement d'apparence normale; il a paru quelquefois noirâtre, plus dense et plus visqueux, rarement graisseux. La fibrine et l'albumine en sont à peine modifiées. Cl. Bernard avait constaté l'aspect jaunâtre, laiteux du sérum chez les animaux rendus glycosuriques. Dans les cas exceptionnels où la teinte laiteuse a été observée chez l'homme, on a pu expliquer cette couleur par l'accumulation de gouttelettes de graisse (lipémie) : au lieu de 1gr,60 pour 1000, la graisse s'élevait à 3gr,64 (Simon) et 6gr,77 (Müller). La présence d'une telle surcharge graisseuse a donné l'idée à plusieurs auteurs d'expliquer par des embolies graisseuses dans le cerveau et les poumons les accidents du coma diabétique. On sait que Miahle avait cru à tort le sang des diabétiques acide; l'acidité du sang est incompatible avec la vie; c'est seulement quelques heures après la mort que le sang peut devenir acide par fermentation et formation d'acide lactique. Plusieurs auteurs, dont M. Lecorché, ont admis que le sang peut être moins alcalin qu'à l'état normal. C'est au moment des accidents du coma diabétique que le sang tendrait surtout vers l'acidité par suite de la présence d'acide diacétique ou oxybutyrique.

Les globules rouges ont paru plutôt augmentés de nombre à la période d'état (3 400 000 à 4 000 000 en moyenne, Lecorché). Les diabétiques absorbant moins d'oxygène et exhalant moins d'acide carbonique que les individus sains, il y a peut-être une diminution du pouvoir absorbant de chaque hématie. M. Hayem dit que, malgré son altération chimique, le sang reste anatomiquement normal; il ne s'appauvrit en globules rouges qu'à la période ultime par suite de la cachexie.

Brehmer a montré que les éléments cellulaires du sang des diabétiques se colorent moins facilement que ceux du sang normal; il a employé le bleu de méthylène; d'autres (Senator, Strauss) le rouge de Congo. Cette réaction ne se voit pas seulement dans le champ du microscope. Brehmer, Williamson, puis Marie et Le Goff ont indiqué des procédés qui permettent de déceler macroscopiquement et même de doser le sucre dans le sang. Nous en parlerons à propos du diagnostic.

O. Veit a trouvé les leucocytes plus nombreux, Saundby leur a vu une fois un volume excessif.

D'après S. H. Habershon (*St.-Barth. Hosp. Reports*, 1890) il existe constam-

ment une leucocytose modérée, qui diminue sous l'influence de l'exclusion des féculents, qui s'accentue en cas de complications, rechutes ou maladies intercurrentes, ainsi que dans le coma diabétique.

La vraie lésion du sang chez les diabétiques, c'est l'*hyperglycémie*. On sait que le sucre existe à l'état normal dans le sang, indépendamment de l'alimentation et de la digestion. Tiedemann et Gmelin l'avaient démontré dès 1820; Cl. Bernard et bien d'autres ont confirmé le fait. Pavy n'en trouvait que 0gr,04 à 0gr,07 pour 1000; Bernard, au moins 0gr,80; Mering, 1gr,20 et jusqu'à 2gr,40.

Il ressort de la moyenne des expériences de Cl. Bernard dans lesquelles le sucre a été dosé simultanément chez le chien dans le sang d'une artère et d'une veine correspondante, que le sang artériel contient 1gr,50 de sucre pour 1000, et le sang veineux 0gr,90 : rapport 1,444. En appliquant ce rapport à la richesse en sucre des sangs artériel et veineux chez l'homme, d'après la détermination de la teneur du sang veineux en sucre chez lui (1gr,20 à 2gr,40), on pourrait supposer que le sang artériel de l'homme contient 1gr,75 à 3gr,46 de sucre. M. Bouchard pense que ces chiffres seraient exagérés, et se contente d'évaluer, d'après les expériences de Bernard sur des espèces animales variées, que 1 kilogramme de sang artériel perd, en devenant sang veineux, 0gr,40 de sucre et même seulement 0gr,20 en admettant que la destruction du sucre s'opère chez l'homme comme chez les animaux chez lesquels elle est le plus faible. En partant de ce dernier chiffre, on peut faire l'estimation suivante : le sang formant le treizième du poids du corps, le sang total d'un homme de 64 kilogrammes perdra 1 gramme de sucre en passant de l'état artériel à l'état veineux, c'est-à-dire en une révolution totale: comme il y a environ 1850 révolutions totales en 24 heures, le sang de l'homme perd donc au moins 1850 grammes de sucre par jour. Or tout l'oxygène consommé par l'homme (850 grammes au plus) ne pourrait brûler que 798 grammes de sucre. Il y en a donc au moins 1052 grammes qui disparaissent sans être ni brûlés, ni éliminés, c'est-à-dire qui disparaissent dans les tissus par assimilation pour y subir de nouvelles métamorphoses.

Mais chez le diabétique la glycémie physiologique fait place à l'hyperglycémie. — Le sucre apparaît dans l'urine dès que le sang en renferme de 2gr,5 à 3 grammes pour 1000 (Bernard), 5 grammes pour 1000 (Becker), 4 à 6 grammes pour d'autres.

L'hyperglycémie varie, dit Lépine (*Congrès de méd. de Bordeaux*, 1895), non seulement avec la production et la destruction du sucre, mais aussi avec la perméabilité rénale.

Les quantités de sucre trouvées dans le sang des diabétiques à l'état frais sont très variables; elles oscillent entre 0gr,35 et 5gr,5 pour 1000 (Pavy). Bien que le sucre circule avec le sang dans toute l'économie, les différents tissus et parenchymes n'en contiennent pas la même proportion : chez un malade de Griesinger, on a trouvé la répartition suivante, pour 100 parties : sang du cœur droit, 0,05; foie, 0,28; rate, 0,23; cerveau, 0,081; muscles de la cuisse, 0,038.

Il y a souvent excès d'urée (azotémie), de matières extractives, d'acide urique dans le sang des diabétiques; quelquefois d'acide hippurique et d'inosite. On y a trouvé par exception de l'acétone.

La présence du sucre et des autres produits en excès peut faire monter sa densité de 1028 ou 1029, chiffre normal, 1033 et 1035. Cette densité, jointe à un certain degré de viscosité, explique un ralentissement dans la circulation capillaire (Mac Gregor).

Le COEUR a été trouvé normal dans 40 pour 100 des cas par Saundby; sinon, il était pâle et mou, ou dilaté et hypertrophié, ou gras.

On a signalé la *péricardite*.

M. Lecorché a décrit l'*endocardite* comme une des complications du diabète, Maguire en a rapporté un cas. Ce serait, suivant ces observateurs, un accident de la dernière période; ces altérations siégeraient presque uniquement sur la face auriculaire de la mitrale.

Des auteurs ont vu des granulations de glycogène entre les faisceaux du *myocarde*.

Les ARTÈRES des membres, du cerveau, de la rétine sont souvent atteintes de dégénérescence graisseuse ou d'athérome (Dupuytren, Charcot, Lecorché) et ces lésions expliquent l'asphyxie locale et la claudication intermittente vue par M. Charcot chez des diabétiques. R. Vizioli, qui a observé deux cas de claudication intermittente chez des diabétiques, pense que ce symptôme est presque toujours sous la dépendance de l'endartérite due au diabète (*Accad. med. chir. di Napoli*, 1891). Les hémorragies cérébrales et rétiniennes, les ramollissements et les gangrènes dépendent aussi des altérations vasculaires.

Le FOIE des diabétiques est généralement hypertrophié. La congestion chronique est la cause ordinaire de la tuméfaction. La dégénérescence graisseuse est fréquente.

L'hépatite interstitielle, la *cirrhose* peut affecter diverses formes. La sclérose peut être périportale ou bi-veineuse. Elle est le plus souvent *hypertrophique*. Hanot, Chauffard (1881) ont insisté sur la présence des granulations pigmentaires dans le tissu scléreux (*cirrhose hypertrophique pigmentaire*), ils admettent une hypergenèse de pigment par le foie. La cirrhose pigmentaire a été vue par Letulle, mais autrement interprétée [1]. Brault et Galliard [2] ont observé aussi la cirrhose hypertrophique pigmentaire, ils sont d'avis que la cirrhose précède la pigmentation; la cellule hépatique ne peut transformer en chromogène biliaire le pigment sanguin altéré qui lui est fourni par le sang diabétique; le foie, étant l'organe où s'élaborent les pigments, se trouve le premier encombré par la rétention du pigment.

L'examen microscopique du foie a montré à E. Auscher et L. Lapicque, dans les cellules, deux espèces de granulations, rouges et noires. Les noires se dissolvent dans les alcalis et le sulfhydrate d'ammoniaque, les rouges non; les grains rouges sont formés par un oxyde hydraté de fer. La solution alcaline de pigment noire vire spontanément et lentement au rouge, puis redevient noire par agitation; c'est une matière organique non encore isolée (*Soc. de biol.* mai 1895. Recherches chimiques sur un cas de diabète pigmentaire).

Les diabétiques vus d'abord par Hanot et Chauffard avaient de la *mélanodermie* en même temps que la cirrhose pigmentaire. Mais les malades que virent plus tard Letulle, Hanot, et Schachmann avaient le foie seul pigmenté. Schachmann en a conclu que le pigment se fabrique bien dans le foie et que c'est par voie d'embolie qu'il va constituer la mélanodermie secondairement.

La cirrhose diabétique peut être bi-veineuse et porto-sus-hépatique (un cas de diabète bronzé par de Massary et Potier, *Soc. anat.*, avril 1895), mais

[1] *Soc. des hôpit.*, déc. 1885.
[2] *Arch. gén. de méd.*, janv. 1887.

surtout péri-sus-hépatique, tandis que la cirrhose alcoolique est essentiellement périportale [1].

La cirrhose *atrophique* a été observée, mais peut-être s'explique-t-elle par l'abus fréquent de l'alcool que font les diabétiques.

Quincke signale un excès de fer dans le foie des diabétiques.

La RATE, généralement petite et molle, a des artères dont les parois sont en dégénérescence hyaline. On y a trouvé du fer et du glycogène.

L'existence d'altérations du PANCRÉAS dans le diabète a été signalée d'abord par Cowley, 1788; puis par Bright, par Chopart (1821). Bouchardat, dès 1846, pensait que le pancréas peut jouer un rôle dans le diabète. Peu à peu s'accumulèrent des faits de Griesinger, Frerichs, Harley, Fles, Hartsen, Recklinghausen, Popper, Klebs et Munch, Lecorché. Mais le pancréas a été étudié avec grand soin, particulièrement par M. Lancereaux. Ses idées sur le rôle du pancréas dans la pathogénie du diabète maigre ont été résumées d'abord dans la thèse de Lapierre [2], puis développées par lui-même devant l'Académie et dans ses cliniques.

Les lésions du pancréas peuvent porter sur le stroma conjonctivo-vasculaire et sur l'épithélium sécréteur. Dans le premier cas elles aboutissent le plus souvent à une *atrophie* totale ou partielle, et alors plus spécialement limitée à la queue de l'organe. Le pancréas peut se trouver transformé en une masse blanchâtre, d'une dureté fibreuse, dans laquelle on ne distingue plus les canaux excréteurs; la sclérose de la trame conjonctive a étouffé les cellules glandulaires, qui sont en dégénérescence graisseuse.

L'atrophie peut être la conséquence de l'oblitération des canaux excréteurs par des calculs, soit très nombreux et petits, soit au nombre de deux ou trois, mais de gros volume, ayant jusqu'à 4 centimètres de long, composés de carbonate et de phosphate de chaux : la dilatation des canaux en amont des calculs, par la sécrétion pancréatique qui continue, aboutit à la formation de *kystes* plus ou moins nombreux et volumineux, renfermant un liquide blanc jaunâtre, visqueux, où se voient de la cholestérine, de la graisse, des débris de cellules, des calculs. Autour de ces kystes par rétention, dont il n'est pas toujours facile de retrouver l'abouchement avec les canaux, le tissu du pancréas se sclérose et tantôt se durcit, tantôt devient mou et graisseux.

Lancereaux a observé la petitesse du pancréas avec intégrité de ses éléments et l'attribue à l'*aplasie artérielle* [3].

La compression du canal de Wirsung par une tumeur cancéreuse de la tête du pancréas (Frerichs), par un abcès (Harley), peuvent amener aussi l'atrophie du pancréas, et Lancereaux admet que toute altération de nature à supprimer totalement la sécrétion de la glande peut engendrer le diabète maigre.

Brault et Galliard ont décrit une *cirrhose pigmentaire* du pancréas, à rapprocher de la cirrhose hépatique pigmentaire.

L'atrophie du pancréas, quand elle existe chez un diabétique, ne peut être attribuée, comme l'ont pensé quelques-uns, à une altération du plexus cœliaque;

[1] HANOT et SCHACHMANN, *Arch. de Physiologie*, 1886.
[2] LAPIERRE, Thèse de Paris, 1879.
[3] *Journal de Médecine interne*, 1898.

l'extirpation de ce plexus ne produit pas l'atrophie du pancréas (Lustig).

MM. G. Lemoine et M. Lannois ont décrit une sclérose du pancréas d'origine vasculaire, qu'ils ont rencontrée dans quatre pancréas de diabétiques [1]. Les deux points qui ressortent de leurs examens histologiques sont le peu de lésion des canaux excréteurs et l'existence d'une sclérose avancée des espaces interacineux et intercellulaires, cette sclérose ayant pour point de départ le système vasculaire et notamment les systèmes veineux et lymphatique. Tout opposées sont les lésions observées après la ligature du canal de Wirsung : ici la dilatation des conduits excréteurs est la lésion primitive, cette dilatation des conduits aboutit à leur transformation fibreuse totale (Arnozan et Vaillard); mais alors la sclérose des vaisseaux n'est qu'une lésion tardive, un phénomène accessoire. Les expérimentateurs qui avaient lié le canal de Wirsung ont noté presque tous l'absence du sucre dans l'urine des animaux en expérience. Au contraire, la glycosurie paraît être la conséquence habituelle de l'atrophie du pancréas par la sclérose périvasculaire, comme de l'extirpation totale du pancréas (Mering et Minkowski, Hédon); nous retrouverons ces faits à propos de la pathogénie.

Williamson (*Lancet*, 1894) ayant examiné le pancréas dans 14 cas de diabète sucré n'a trouvé que dans 5 cas des altérations suffisantes pour avoir pu causer l'affection.

L'ESTOMAC est fréquemment dilaté, ses parois peuvent être épaissies, la muqueuse peut offrir les lésions du catarrhe chronique avec atrophie des glandes.

Du côté de L'INTESTIN, Frerichs a décrit un aspect dysentérique; Ebstein, la desquamation épithéliale; Köster, une entérite folliculaire polypeuse [2].

POUMONS. — On trouve chez les diabétiques soit des lésions banales de congestion, de bronchite, d'œdème, de broncho-pneumonie, soit avec une grande fréquence des *lésions tuberculeuses*. Dreschfeld les classe ainsi : pneumonie franche aiguë, rare; broncho-pneumonie aiguë pouvant aboutir à la gangrène; broncho-pneumonie chronique tuberculeuse; broncho-pneumonie chronique fibreuse, ulcéreuse, sans bacilles de Koch, pseudo, mais non tuberculeuse, étudiée en Allemagne par Kiegel, Marchand, Fink, constatée par Roques, Devic et Hugounenq (*Rev. de méd.*, 1892) ; gangrène du poumon.

Pour les lésions tuberculeuses on a noté la confluence spéciale des granulations, la tendance à la caséification rapide et à la fonte ulcéreuse.

Les REINS sont très souvent altérés chez les diabétiques. Griesinger et Dickinson ont trouvé des altérations rénales, l'un 52 fois sur 64 cas, l'autre 25 fois sur 27. Mais ces lésions se rapportent à plusieurs types, ou du moins il y a lieu de distinguer les cas où existe un mal de Bright, avec ses altérations ordinaires, surajouté au diabète, et ceux où l'examen histologique met en évidence des altérations spéciales au diabète à des degrés divers.

P. Inglessis [3] pense que la lésion la plus habituelle est une hypertrophie fonctionnelle qui apparaît pendant la période d'augment ou d'état du diabète, comme conséquence de la polyurie. Le rein est augmenté de volume à l'œil nu et, histologiquement, il y a accroissement notable des cellules des tubes

(1) Contribution à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète. *Arch. de méd. expérim.*, 1er janvier 1891. — Consulter aussi M. GIORGI : *Du diabète sucré en rapport avec les lésions du pancréas.* Thèse de Lyon, décembre 1890.

(2) *Berl. klin. Woch.*, 1885.

(3) *Le rein dans ses rapports avec le diabète.* Thèse de Paris, 1885.

contournés. Inglessis considère les néphrites comme tardives; le plus souvent elles sont parenchymateuses et peuvent être dans bien des cas imputées à l'état constitutionnel ou à des maladies antérieures ou concomitantes, le diabète y ajoutant son influence.

Les *altérations rénales vraiment propres au diabète* se divisent en deux catégories. A l'une appartiennent les altérations décrites par Ebstein et par M. Straus; c'est une nécrose très analogue à la *nécrose de coagulation* de Weigert, qui frappe l'épithélium d'un certain nombre de tubes contournés et même quelques tubes droits des rayons médullaires; le protoplasma de chaque cellule ainsi atteinte est devenu irrégulièrement granuleux, le noyau n'est plus visible ou ne prend plus les réactifs colorants.

D'autre part, Armanni et Ehrlich ont décrit sous des noms différents des lésions dont M. Straus a montré l'identité (1). Armanni a vu une *dégénérescence hyaline* qui transforme les cellules épithéliales en grosses vésicules ayant un protoplasma homogène et transparent, des parois nettes et épaisses, un noyau vivement coloré par les réactifs. C'est la même lésion que Ehrlich a décrite comme *infiltration glycogénique de l'épithélium.* La métamorphose hyaline ou vitreuse d'Armanni est mise en évidence par les réactifs ordinaires; en faisant agir la gomme iodée sur ces mêmes cellules, Ehrlich a fait apparaître le glycogène qui les infiltre. Le siège des lésions d'Armanni et d'Ehrlich est exclusivement la zone limitante, et l'épithélium altéré se voit dans les tubes droits comme dans la branche grêle de l'anse de Henle et dans quelques tubes collecteurs.

La nécrose d'Ebstein paraît peu fréquente comparativement à l'infiltration glycogénique d'Armanni-Ehrlich que Frerichs a trouvée constante dans le diabète.

Certains auteurs ont voulu faire jouer à ces diverses altérations rénales un rôle dans la pathogénie du coma diabétique qu'ils assimilaient ainsi à l'urémie. Fichtner (2) admet une relation entre la dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubes contournés, et le coma diabétique. Albertoni et Pisenti ont produit expérimentalement, en faisant ingérer à des lapins et des chiens des doses réitérées d'acétone, de l'albuminurie et des lésions épithéliales depuis l'état granuleux jusqu'à la nécrose, une sorte de néphrite acétonique (3).

On observe encore chez les diabétiques la *pyélite* et l'*urétérite*, ainsi que la *cystite* chronique avec épaississement de la muqueuse et l'hypertrophie des parois musculaires.

Du côté des organes génitaux, la *balanite* et la *posthite* avec *phimosis*, de la *vulvite*, lésions variées englobées par M. Fournier sous le nom de *diabétides génitales*, et dont on trouvera la description avec l'étude des symptômes.

La PEAU peut présenter chez les diabétiques des lésions diverses. Les unes sont directement en rapport avec le trouble de la nutrition; M. Fournier les appelle *diabétides.* Signalons une variété de *lichen* diabétique (F. Barlow) (4) ressemblant au xanthelasma et appelée par Crocker *xanthome* diabétique. D'autres dermopathies sont parasitaires (*phlegmons*, *anthrax*, *furoncle*) et ont été facilitées par le trouble nutritif que fait naître dans la peau la présence constante du sucre.

(1) STRAUS, *Arch. de Phys.*, 30 sept. 1885 et 1er juillet 1887.
(2) *Deutsch. Arch. f. kl. Med.*, XLV, p. 112.
(3) Cf. PISENTI et AGRI, Rene diabetico. *Acc. med. chir. di Perugia*, 1890.
(4) *Monatschr. f. prakt. Derm.*, nº 29, 1888.

Le diabétique est un être voué au parasitisme. Il succombe presque aussi souvent par une infection que par les progrès naturels de la cachexie diabétique. Quand ce n'est pas son poumon qui cultive le bacille tuberculeux, son tissu cellulaire se laisse aisément envahir par les microbes pyogènes.

Les expériences de O. Bujvid (de Varsovie), entre autres, montrent que la présence du sucre dans les tissus favorise le développement des pyogènes, comme *in vitro* (1).

M. Parmentier a trouvé les staphylocoques blanc et doré dans des arthrites purulentes chez une femme diabétique et phtisique; il a pensé qu'en ce cas les pyogènes avaient pu pénétrer dans le sang par une caverne du poumon (2). Le plus souvent la pénétration se fait par une excoriation insignifiante des téguments.

Les *gangrènes* et *nécroses* sont la conséquence de troubles circulatoires. Rosenblat (3) a vu, chez un diabétique atteint de tuberculose et de foyers de gangrène pulmonaire, des nécroses multiples de la peau et des ulcérations des muqueuses qui paraissent avoir été causées par des infarctus hémorragiques dans les capillaires du derme ou du chorion. La nécrose est une mortification d'éléments anatomiques à l'abri du contact de l'air. La gangrène est le plus souvent sèche et momifiante, ne différant pas de la gangrène spontanée des vieillards non diabétiques. Elle peut être humide ou inflammatoire par l'intervention des microbes saprogènes.

Parmi les lésions que le diabète peut produire dans L'APPAREIL VISUEL la plus fréquente est la *cataracte*, qui est presque toujours une cataracte molle, double, à développement rapide, attribuée par les uns à la présence du sucre dans les humeurs de l'œil, par d'autres à la soustraction d'eau, à un trouble atrophique sous la dépendance du trijumeau (Marchal), par le plus grand nombre à la détérioration générale de l'individu (Lecorché, Jaccoud). M. Bouchard a montré qu'elle se produit surtout chez les diabétiques albuminuriques. Elle dépend, dit-on encore, d'une dégénérescence graisseuse des fibres cristalliniennes. Becker et Deutschmann admettent un processus inflammatoire chronique qui résulte des changements apportés par la présence du sucre dans la diffusion des liquides intra-oculaires, un gonflement œdémateux des cellules de la couche pigmentaire de la face postérieure de l'iris, qui se détachent avec la plus grande facilité, une atrophie du tissu irien à sa périphérie avec prolifération des noyaux et des fibres conjonctives; enfin les fibres cristalliniennes peuvent être frappées de mort directement par l'influence du diabète (4).

On trouve encore chez les diabétiques des *hémorragies rétiniennes* en nappe, en flammèches, en pointillé surtout, variété qui serait même caractéristique du diabète suivant Sous (5), tenant soit à l'état dyscrasique du sang, soit à la fragilité des vaisseaux, ou une *atrophie* simple, générale ou partielle, de la rétine ou du nerf optique, de l'*iritis* avec des synéchies, des *rétinites* de plusieurs variétés, des névrites et des *paralysies musculaires*, des blépharites (Martin).

(1) *Wien. med. Press.*, 1888.
(2) *Arch. de méd.*, 1889.
(3) *Arch. f. path. An. und Phys.* Bd. CXIV, Heft 1.
(4) *Arch. f. Ophth.* Bd. XXXIII, 2.
(5) MARTIN, SOUS, ARMAIGNAC, Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux, mars 1897.

[P. LE GENDRE.]

***Symptômes.*** — Les symptômes du diabète peuvent être énumérés, soit par appareil, soit par ordre d'apparition; mais ce second procédé d'exposition est bien difficile, rien n'étant plus variable que l'ordre dans lequel les symptômes se succèdent.

C'est surtout le DÉBUT qu'il est impossible de décrire; il y a tant de manières d'entrer dans le diabète. « Il n'y a pas, disait Lasègue, qui trouvait que l'étude du diabète avait trop porté sur les théories pathogéniques ou sur les réactions propres à déceler la glycosurie au détriment de l'histoire des malades, — il n'y a pas d'histoire de diabétique, au début, honnêtement et sincèrement écrite : de diabète confirmé, oui; de diabète au début, non. Nous n'assistons le plus souvent qu'à la dernière phase de la maladie; car, celle-ci étant longue, d'une part le malade se fatigue de son médecin, et, d'autre part, la curiosité de celui-ci, au bout de trois mois, est tout à fait épuisée. »

Ce sont souvent des spécialistes consultés par hasard qui, plus avisés que le médecin, dépistent un diabète ignoré : les dentistes instruits qui constatent une gingivite expulsive, un état fongueux des gencives; les dermatologistes auxquels on se plaint d'un eczéma, d'un prurit vulvaire, quand ce n'est pas un syphiliographe qui est appelé à soigner une balano-posthite récidivante, un ophthalmologiste dont on requiert les soins pour une amblyopie ou une cataracte. J. Garel [1] a vu, sur 21 cas de *catarrhe hyperémique du pharynx*, cette lésion exister chez 10 diabétiques, chez lesquels on n'avait pas encore soupçonné la maladie générale.

Parmi les *symptômes révélateurs*, il faut encore signaler des névralgies bilatérales (Worms), surtout la sciatique et la névralgie faciale, la diminution rapide de la puissance génitale, la furonculose, les troubles digestifs, notamment des diarrhées paroxystiques, certains troubles urinaires (fréquentes envies d'uriner, légères cuissons le long du canal, brûlures, douleurs à la fin de la miction et retard dans l'émission) — M. Bazy a insisté sur ces faux urinaires glycosuriques (*Arch. gén. de méd.*, 1890), — une claudication intermittente, un amaigrissement inexplicable, une perte progressive des forces physiques et de l'activité intellectuelle sans localisation morbide appréciable sur aucun organe, une insomnie rebelle.

On n'en finirait pas s'il fallait énumérer toutes les modalités que revêt le début apparent du diabète; car, lorsqu'on est consulté pour le symptôme révélateur, la glycosurie existe en général depuis assez longtemps déjà et le trouble nutritif générateur de l'hyperglycémie, dont la glycosurie est elle-même la conséquence, est encore de date plus ancienne.

Parmi les fréquents symptômes d'avant-garde, il faut ranger l'impuissance, lorsque, dûment constatée, on ne peut lui trouver d'explication légitime. Les malades ont ordinairement perdu l'appétit de la fonction génitale et l'aptitude à la remplir, facile à constater chez l'homme; chez la femme, c'est une indifférence absolue d'abord, plus tard une véritable répugnance. Aussi Lasègue ne manquait-il jamais, au moindre soupçon, de demander à ses malades ce qu'il appelait pittoresquement la thermométrie de leurs capacités génitales.

Chez certains malades une fatigue générale, une faiblesse des membres inférieurs, qui les porte à éviter tout exercice, se montre de bonne heure, et à la défaillance physique se joint une prostration morale tout à fait caractéristique.

(1) Sur une forme de pharyngite permettant de reconnaître le diabète ou l'albuminurie (*Ann. des mal. de l'oreille*, 1895).

Ces diabétiques-là n'ont plus de goût à rien, et ils se désespèrent volontiers. M. Legrand du Saulle a signalé un trait caractéristique de leur état mental, qui consiste en des idées de ruine, que rien ne justifie ; il a presque toujours vu ces malades, si brillante que soit leur situation de fortune, se lamenter à l'idée qu'ils peuvent perdre d'un instant à l'autre tout ce qu'ils possèdent ; à un degré plus avancé ils croient même sans raison à leur ruine et finissent quelquefois par un suicide que cette erreur seule explique.

On a depuis longtemps signalé les phlegmons, furoncles, anthrax, les ulcères rebelles aux traitements ordinaires, comme des manifestations qui imposent à tout médecin consciencieux l'analyse des urines et la recherche du sucre dans celles-ci. Il faut joindre à ces affections d'ordre quasi chirurgical les balano-posthites récidivantes et le phimosis qui en est la conséquence.

Mais il n'est pas de symptômes plus précieux à enregistrer que certains accidents nerveux, très variés, d'une allure pourtant assez spéciale pour que leur constatation puisse devenir une sorte de trait de lumière et qui peuvent frapper le système nerveux périphérique ou les centres, perturber la sensibilité ou la motricité. Nous y reviendrons tout à l'heure.

Quand le diabète est à sa PÉRIODE D'ÉTAT, on constate en général les symptômes fondamentaux classiques : polyurie, glycosurie, polydipsie, polyphagie, pour aboutir à l'autophagie de la période cachectique. Mais nous devons étudier successivement, et pour ainsi dire schématiquement, ces divers signes.

UROLOGIE. — L'urine d'un diabétique est d'ordinaire d'une *couleur* pâle, surtout dans le jour et quelques heures après les repas ; elle se distingue des autres urines décolorées, par exemple de celles de certains anémiques, par une tendance à devenir rapidement *opalescente*.

Lorsqu'elle contient une quantité assez considérable de sucre, elle le laisse facilement déposer ; ainsi se forment les *taches blanchâtres* que laissent sur le pantalon les gouttes d'urine qui y tombent et qui s'évaporent, premier signe remarqué par certains malades et révélé par eux au médecin.

L'*odeur*, doucereuse chez quelques-uns, peut être celle du bouillon frais ou n'avoir rien de particulier. Quand l'urine exhale l'odeur aigre et aromatique de chloroforme, de pomme-reinette, on y trouve d'ordinaire avec le perchlorure de fer la réaction rouge rubis ou grenat, dite acétonurique (réaction de Gehrardt), qui n'est d'ailleurs pas exclusive au diabète, puisqu'on la rencontre dans plusieurs auto-intoxications d'origine gastro-intestinale. Cependant chez un diabétique c'est un indice très important au point de vue de l'imminence de certains accidents nerveux des plus graves que nous étudierons plus loin sous le nom de coma diabétique.

La *saveur* de l'urine n'est nettement sucrée que si elle contient 30 à 40 grammes de sucre par litre ; elle n'existe d'abord que dans l'urine du jour et n'apparaît dans celle de la nuit qu'à une époque avancée de la maladie.

La *pesanteur spécifique* n'a pas une grande valeur diagnostique ; elle pourrait, à défaut de réactif, conduire à soupçonner la glycosurie, ou au contraire, quand on soupçonne celle-ci, permettre de l'éliminer si la densité est trop faible. Le diagnostic une fois fait par les réactifs chimiques, elle pourrait quelquefois être utilisée par le malade ou le médecin pour juger rapidement, mais très approxi-

mativement, les modifications de la teneur en sucre : car la densité est d'autant plus élevée, bien entendu, que l'urine contient une plus grande quantité de glycose.

L'urine diabétique est, au moment de l'émission, d'une réaction acide des plus prononcées et, bien que l'acidité excessive se rencontre dans bon nombre d'autres états morbides, c'est un signe ou tout au moins un indice que l'on ne doit pas dédaigner. M. Lecorché considère l'*acidité très accusée*, quand elle coïncide avec des urines pâles et abondantes, comme un signe de nature à mettre sur la voie du diagnostic, et qui peut, par ses oscillations, servir à indiquer que la maladie s'améliore ou s'aggrave. Derignac a constaté que l'acidité de l'urine s'accroît proportionnellement à la glycosurie et à l'azoturie, probablement même à la phosphaturie. On peut, d'après la constatation d'une acidité atteignant et surtout dépassant le chiffre de 5 grammes (le dosage de l'acidité étant fait avec une solution titrée de soude caustique) diagnostiquer l'approche d'accidents acétonémiques. C'est à l'acidité autant qu'à la constitution chimique de l'urine que certains auteurs ont attribué diverses complications survenant du côté des organes génitaux (néphrite, pyélite, cystite, phimosis). Mais ces accidents découlent en réalité, pour la plupart, de la fermentation des urines sucrées dans lesquelles les microbes trouvent les meilleurs bouillons de culture.

La *glycosurie*, dont la constatation est le pivot du diagnostic, ne saurait évidemment constituer par sa seule existence le diabète, puisque la présence du sucre dans les urines est un symptôme commun à plusieurs maladies. Mais la glycosurie propre au diabète est caractéristique par son *abondance* et par sa *constance* [1]. Toutes les fois qu'un malade rendra dans les 24 heures une quantité de sucre égale ou supérieure à celle que le foie forme journellement à l'état normal, soit 200 grammes approximativement d'après les recherches les plus récentes, on pourra affirmer que ce malade est atteint de diabète vrai, et non de glycosurie symptomatique. Or, dans le diabète, l'élimination quotidienne peut aller à 500, 500 et même 1000 grammes par 24 heures (Vogel). Mais on peut être diabétique avec des quantités de sucre infiniment moindres ; il y a le *petit diabète*. Aussi la constance du sucre est-elle plus importante encore que sa quantité au point de vue du diagnostic.

L'élimination du sucre n'est pas également répartie entre toutes les heures du nycthémère. Elle est surtout considérable pendant la période digestive, 2 heures après les repas. Cela est vrai du moins au début de l'affection. A une période plus avancée, la glycosurie atteint son maximum le matin, ce qui s'expliquerait par ce fait que la formation du sucre ne se fait plus alors seulement aux dépens des aliments féculents ou azotés, mais aux dépens des tissus du malade lui-même,

[1] On sait depuis Chevreul, Proust, Peligot et Soubeiran, que la substance sucrée contenue dans l'urine des diabétiques est, non pas du sucre de canne, mais un sucre spécial dont la formule ($C^{12}H^{12}O^{12} + 2HO$) est la même que celle du sucre de raisin ou glycose. Il est vrai que le sucre de raisin dévie à gauche le plan de polarisation avant sa cristallisation, tandis que *le sucre diabétique le dévie, à droite* avant comme après sa cristallisation ; mais, quand le sucre de raisin a été cristallisé, puis dissous dans l'eau, il est également dextrogyre (Biot). L'identité chimique entre le sucre de raisin et le sucre diabétique n'entraîne pas des propriétés physiologiques identiques : quand on les injecte comparativement dans le sang, le premier s'élimine par le rein en quantité sept ou huit fois plus grande que le second, qui dans l'organisme est très facilement dénaturé par transformation ou oxydation (Cl. Bernard).

dont les combustions interstitielles atteignent leur maximum pendant la nuit.

Bien que la glycosurie, lorsqu'elle se présente dans les conditions ci-dessus, soit un signe pathognomonique du diabète, il faut savoir que sa diminution, même sa disparition momentanée peut être observée, d'une façon il est vrai passagère, sous l'influence d'un état morbide intercurrent, d'une fièvre qui augmente les oxydations, d'un trouble des voies digestives, même d'un purgatif (Schützenberger); il n'en faudrait pas conclure à une erreur de diagnostic ou à la guérison.

La glycosurie peut avoir disparu depuis assez longtemps chez un homme sous l'influence d'un régime et d'un traitement convenables; il peut se croire guéri. Mais il suffira d'une perturbation nerveuse violente et subite (accès de colère) pour faire reparaître presque instantanément le sucre dans l'urine et la soif simultanément. M. Bouchard a cité un cas de ce genre.

L'*azoturie*, augmentation du chiffre de l'urée, est une des manifestations du diabète vrai; pouvant apparaître dès le début, acquérant tout son développement à la période d'état (40 à 100 grammes d'urée par jour), pour cesser d'une façon à peu près complète à la période de cachexie, elle constitue un signe important au point de vue du diagnostic, puisqu'elle indique à peu près sûrement qu'on n'est pas en présence d'une glycosurie simple, et que ses variations caractérisent même les périodes de la maladie. Elle est aussi un des éléments du pronostic et un des guides pour le traitement.

On a longtemps admis que les diabétiques excrétaient moins d'urée que les individus sains (Berzelius, Proust, E. Schmidt, etc.). Plus récemment on a affirmé l'opinion contraire, basée sur les constatations de Jaccoud, Thierfelder, Dickinson, Fürbringer, qui signalaient des diabétiques excrétant en 24 heures 70 à 80 grammes, 100, 142, 165 grammes d'urée. Enfin d'autres auteurs ont pensé qu'il existait une corrélation, alternance ou rapport inverse, entre les quantités de sucre et d'urée excrétées. M. Bouchard, ayant soumis ces diverses opinions au critérium de l'analyse clinique, insistait dès 1875 sur l'indépendance des variations de l'urée et de celles du sucre dans le diabète. Plus tard, il fournissait à M. Demange, pour sa thèse d'agrégation [1], 55 observations confirmatives de cette manière de voir. Le chiffre de l'urée variant à Paris, chez l'adulte bien portant, de 19 à 25 grammes par 24 heures, on peut considérer comme à peu près normale toute élimination quotidienne d'urée qui n'est pas inférieure à 18 grammes et qui n'est pas supérieure à 26 grammes. Au-dessus il y a azoturie, au-dessous anazoturie. Or sur 100 diabétiques, M. Bouchard en a trouvé 46 éliminant une quantité normale d'urée, 41 azoturiques, 13 anazoturiques. Il découle des expériences de Bischoff, de Voit et de M. Bouchard que chez l'homme sain, à l'état d'abstinence absolue avec conservation des boissons, chaque kilogramme du corps élimine en 24 heures $0^{gr},20$ d'urée. Avec la ration d'entretien cette élimination est de $0^{gr},33$ à $0^{gr},36$. Si à la ration d'entretien on ajoute 100 grammes de viande, le chiffre total de l'urée augmente de 6 grammes.

Chez près de la moitié des diabétiques, ajoute M. Bouchard, avec une ration d'entretien ordinaire, le chiffre de l'urée est normal. Parmi les diabétiques azoturiques, il en est qui instinctivement augmentent leur ration alimentaire; d'autres gardent leur régime habituel. Chez ces derniers la consomption s'établit,

[1] *De l'azoturie.* Paris, 1878.

et chez eux l'azoturie ne peut être attribuée qu'à une désassimilation exagérée. C'est seulement chez les diabétiques azoturiques et polyphages qu'on pourrait se demander si l'azoturie n'est pas la conséquence de la polyphagie. Or, chez ces malades, le retour au régime commun, tout en diminuant l'urée, n'empêche cependant pas l'élimination de rester excessive. Chez eux l'azoturie est donc aussi produite par une désassimilation exagérée, et, si la consomption ne se produit pas, c'est parce que la polyphagie compense l'azoturie; ou du moins elle ne se produit pas tant que la polyphagie compense l'azoturie. Mais, si le diabétique perd l'appétit ou si son tube digestif s'altère, l'azoturie cesse d'être masquée par la polyphagie, le diabétique maigrit. M. Bouchard n'a jamais dit, comme on l'a prétendu, que l'existence ou l'absence de l'azoturie expliquait le diabète maigre et le diabète gras, puisqu'il a constaté que chez la moitié des diabétiques obèses l'urée est normale ou diminuée. Mais, d'autre part, il a montré que l'azoturie a une influence sur la production de l'amaigrissement et de la consomption chez les diabétiques, puisque l'amaigrissement s'observe chez le tiers des diabétiques azoturiques, tandis que la consomption ne survient que chez le cinquième des diabétiques pris en général. D'ailleurs, à l'azoturie se joignent les troubles digestifs et les maladies surajoutées pour contribuer à produire la consomption dans le diabète sucré. M. Bouchard, en outre, a pris soin de distinguer la maigreur par disparition du tissu adipeux et l'émaciation du tissu musculaire : la première peut dépendre de la glycosurie soit parce que l'oxygène, n'étant plus employé à la combustion du sucre qui s'élimine au fur et à mesure de sa production, s'attaque à la graisse en plus forte proportion, soit parce que la formation de la graisse par dérivation du sucre se trouve enrayée; mais l'émaciation des muscles a pour facteur l'azoturie non compensée.

En résumé « l'azoturie n'appartient pas à tous les cas de diabète, ni à une forme particulière de diabète, mais elle est une complication toujours imminente chez tout diabétique; il faut savoir la soupçonner et la reconnaître, afin de pouvoir la combattre dès qu'elle se produit. »

Elle peut s'installer progressivement chez le diabétique, ou apparaître brusquement. Elle disparaît, il reprend de l'embonpoint; elle revient, il s'amaigrit : ces fluctuations se succèdent à diverses reprises chez certains malades.

*Phosphaturie.* — L'élimination de l'acide phosphorique dans le diabète sucré a donné lieu à des recherches de M. Bouchard, d'où il résulte que dans le plus grand nombre des cas, en particulier dans les cas de diabète modéré, à glycosurie et à azoturie peu intenses, les phosphates s'éliminent en quantité normale et même un peu moindre : l'augmentation de la glycosurie peut s'accompagner d'une augmentation parallèle des phosphates. La phosphaturie dépend beaucoup moins de la quantité plus grande des aliments ingérés par le diabétique que de l'exagération de sa désassimilation. Quand celle-ci s'élève au-dessus de la normale, elle se fait aux dépens des tissus qui fournissent l'urée comme aux dépens de ceux qui fournissent l'acide phosphorique, en sorte que la phosphaturie et l'azoturie marchent de pair. Mais ce parallélisme entre l'élimination de l'urée et celle des phosphates n'existe pas quand la désassimilation est entravée. On peut observer l'anazoturie avec le chiffre normal des phosphates, et l'hypophosphaturie avec un chiffre normal d'urée. Il s'en faut que la phosphaturie soit la règle dans le diabète sucré; on l'observe seulement 27 fois

sur 100. Dans ces cas, au lieu de 5gr,19 d'acide phosphorique évalué à l'état anhydre qu'élimine en 24 heures un adulte bien portant, M. Bouchard a trouvé des chiffres de 4, 5, 8 et même 11 grammes.

La phosphaturie a beau n'exister que dans le quart des cas de diabète, on doit se demander si elle n'explique pas certains accidents tels que les douleurs osseuses, la fragilité des os. Il est intéressant de signaler que la glycosurie peut alterner avec la phosphaturie. M. Bouchard a rapporté un cas d'ostéomalacie avec phosphaturie qui guérit et auquel succéda un diabète sucré. J. Teissier, Senator ont cité des cas semblables. M. Teissier a émis cette hypothèse que, pendant une certaine période, le sucre d'un diabète latent peut se transformer par fermentation en acide lactique, qui met en liberté les phosphates fixés dans les tissus; puis le diabète devient apparent, le sucre cesse de subir la fermentation lactique et, en même temps que la glycosurie apparaît, disparaissent la phosphaturie et l'ostéomalacie. Les relations héréditaires de la phosphaturie, de la fragilité osseuse et du diabète sont mises en évidence par l'observation qu'a publiée M. Bouchard d'un homme prématurément obèse, issu de père et mère diabétiques, qui, à trois reprises, en deux ans, se fractura les rotules par contraction musculaire.

*Albuminurie.* — L'albuminurie est fréquente chez les diabétiques. Sa fréquence varie de 10 pour 100 (Garrod), 51 pour 100 (Unschuld) (1), à 45 pour 100 (Bouchard). Pollatschek a trouvé de l'albuminurie en quantité plus ou moins grande, et généralement proportionnelle à la glycosurie, dans 57 pour 100 des urines diabétiques (sur 1187 urines examinées) (2), surtout quand il y a plus de 0,5 pour 100 de sucre; Schmitz, plus souvent encore, 824 fois sur 1200 cas de diabète, (3), Grube, dans 40 pour 100 des cas et trois fois plus souvent dans le sexe masculin (4).

L'albuminurie peut tenir à deux causes très différentes; dans la minorité des cas et surtout lorsqu'elle apparaît à une période avancée, elle est la conséquence d'une des altérations rénales qui se produisent dans le cours du diabète. C'est alors l'excrétion d'une albumine qui présente le caractère de la rétractilité et dont la quantité peut être assez élevée, jusqu'à 15 grammes en 24 heures (Bouchard).

Mais le plus souvent l'albuminurie dans le diabète est très légère; ce sont des traces que décèlent seulement les réactifs délicats, comme l'acide picrique ou l'iodure double de potassium et de mercure en solution acide; il est rare que l'albuminurie atteigne 2 grammes. C'est une albumine non rétractile, elle ne s'accompagne d'aucun des signes des affections rénales; on ne constate ni cylindres dans les sédiments urinaires, ni modifications cardiaques, ni troubles de la vue ou de l'ouïe; il peut n'y avoir ni œdèmes, ni céphalée, ni polyurie. C'est une albuminurie qui peut être transitoire, disparaissant et reparaissant plusieurs fois avant de devenir permanente.

Suivant Lancereaux, l'albuminurie est fréquente dans le diabète constitutionnel et héréditaire, mais exceptionnelle dans le diabète nerveux et inconnue dans le diabète pancréatique (*Acad. de méd.*, oct. 1895).

(1) Beobacht. über den D. mellitus. *Berlin. kl. Woch.*, 1884.
(2) Ueber das Vorkommen des albuminurie bei diabetes mellitus. *Zeitsch. f. Kl. med.*, p. 579, 1887.
(3) Prognostiche Bedeutung und Ætiologie der albuminurie bei diabetes. *Berlin. klin. Woch.*, avril 1891.
(4) 16e Congrès allemand de médecine interne, Wiesbaden, avril 1898.

Elle existe surtout dans les diabètes légers, c'est-à-dire à glycosurie peu intense (moins de 50 grammes de sucre par jour). Elle n'est pas en rapport avec l'azoturie, elle n'est donc pas liée aux circonstances qui créent la gravité du diabète, et pourtant elle est un indice d'une altération secondaire de la nutrition, puisque la phtisie diabétique se montre presque exclusivement chez les diabétiques albuminuriques.

L'albuminurie paraît avoir quelque influence sur l'apparition de la cataracte. Bien qu'elle soit un indice de vice de la nutrition, elle n'accompagne pas souvent la consomption diabétique, puisque 64 pour 100 des diabétiques albuminuriques sont des obèses. Divers auteurs ont attribué à tort l'albuminurie dans le diabète à une modification de l'innervation bulbaire, à la polyphagie, à la pyélite, à une augmentation de la tension vasculaire. En dehors des cas spéciaux où il s'agit d'une sérinurie liée à une néphrite, l'albuminurie du diabète est le résultat d'un vice de la nutrition, par suite duquel les éléments anatomiques peuvent livrer à la translation d'expulsion leur matière albuminoïde, sans lui avoir fait subir les transformations chimiques qui doivent l'amener à l'état de matière cristalloïde (Bouchard).

Sallès (*Th. de Lyon*, 1895, Albuminurie dans le diabète), reproduisant les idées de J. Teissier, admet une albuminurie *alternante* avec la glycosurie dans les diabètes légers (20 pour 100 des cas), une albuminurie *concomitante* beaucoup plus commune, accompagnant les diabètes moyens, et dans la moitié des cas évoluant vers la néphrite; enfin une albuminurie *substitutive*, tardive, véritable néphrite avec cylindres épithéliaux.

Les *autres modifications chimiques de l'urine* portent sur la proportion ou l'existence des acides urique, hippurique, de la chaux, de l'inosite, de l'acétone, etc.

E. Tenbaum (*Zeitsch. f. biol.*, 1896) constate une énorme augmentation de la chaux dans les urines des diabétiques, surtout dans les cas graves. Elle coïncide avec une augmentation de la diurèse et de l'azoturie, et dépendrait en majeure partie de la chaux des ingesta dont la quantité est augmentée.

Je signalerai les recherches de Coignard relatives à la présence de l'*acide urique* en excès comme un signe précurseur dans quelques cas de la glycosurie et même du diabète, le diabète étant à la glycosurie, d'après cet observateur, comme la fièvre pernicieuse à l'intermittente. M. Coignard a réuni de nombreuses observations de malades devenant glycosuriques, chez lesquels pendant plusieurs années, à différentes reprises, l'analyse urologique avait démontré l'excès d'acide urique pour toute anomalie. La parenté morbide prouvée entre la goutte et le diabète suffit à expliquer ce fait. Coignard croit pouvoir admettre que les glycosuriques, chez lesquels la quantité d'urée est augmentée, alors que l'excrétion de l'acide urique est au-dessous de la moyenne, présentent un état d'un pronostic plus grave que ceux qui éliminent de l'acide urique en excès, l'urée restant normale.

L'*acétonurie* qui, chez les sujets sains, comme chez les gastropathes, fébricitants, cancéreux, augmente considérablement sous l'influence d'une alimentation exclusive par les albuminoïdes et les graisses, pour disparaître si on fait ingérer en 24 heures 50 à 100 grammes d'hydrocarbures (sucre de raisin, de canne, de lait, mannite) ou de glycérine, se comporte de même chez les diabétiques dans les cas légers; mais dans les diabètes graves l'ingestion des

hydrocarbures ou la glycérine ne la fait plus disparaître qu'à de très hautes doses.

L'acétonurie importe beaucoup au point de vue du pronostic. Quand elle augmente, si elle atteint 2 grammes, il faut craindre un coma prochain (F. Hirschfeld, *Deut. med. Woch*, 1893). — Acetonurie und coma diabeticum (*Zeitsch. f. Klin. med.* XXXI, p. 512).

E. Külz et J. Vogel ont constaté la présence de *pentoses* dans l'urine de diabétiques gravement atteints et chez des chiens dépancréatisés ou ayant ingéré la phloridzine (*Zeit. f. Biol.*, 1895).

La *lévulose* n'a été vue qu'une fois sur 1000 cas de diabète sucré par Seegen, elle s'accroissait avec l'alimentation amylacée, et disparut quand on supprima celle-ci.

Worm Müller nie l'existence de la lévulose dans les urines diabétiques. Mais quand on a enlevé par la fermentation avec la levure la glycose, il reste dans certains diabètes graves une substance lévogyre non fermentescible (l'acide pseudo-oxybutyrique de E. Külz [1]).

La POLYURIE diabétique se signale souvent au début par la fréquence des mictions (pollakisurie, sychnuric), surtout la nuit. La quantité d'urine émise est assez variable : la moyenne serait dans les diabètes à marche chronique 2, 3, 4 litres; dans les cas à évolution aiguë, 10 à 12 litres. Le rythme sécrétoire est modifié en ce sens que l'excrétion ne présente pas ses maxima pendant les périodes digestives comme à l'état normal, mais qu'elle est surtout nocturne dès le début, et même à une époque avancée, si on soumet le malade à l'alimentation azotée. Toutefois, si l'alimentation est féculente, les maxima de la polyurie continuent à correspondre à l'heure des digestions. La quantité des urines rendues est naturellement égale d'ailleurs à la somme des liquides absorbés, en y ajoutant l'eau qui entre dans la constitution des aliments ingérés et celle que peuvent fournir les tissus mêmes du malade.

La POLYDIPSIE est la conséquence de la polyurie, dont elle suit les variations. Les petits diabétiques, c'est-à-dire ceux qui éliminent peu de sucre, peuvent ne boire que 2 à 4 litres; bien plus souvent la quantité est de 4 à 8 litres, et il n'est pas rare qu'elle oscille de 8 à 12 litres; on en voit qui consomment jusqu'à 20 ou 25 litres, et les auteurs citent quelques chiffres extraordinaires qui paraissent empreints d'exagération.

La *soif* est impérieuse dans les cas de diabète bien caractérisé. Constante et excessive dans le diabète aigu, elle peut rester des années sans se montrer dans le diabète chronique, ou se montrer seulement pendant peu de jours, à l'occasion d'une aggravation momentanée de la glycosurie (V. Frémont). La bouche est sèche, comme les lèvres, aux commissures desquelles se voit souvent un peu de salive mousseuse et de mucus sec. L'élimination des boissons se fait plus lentement que chez les individus sains; ceux-ci urinent peu de temps après avoir bu, parce que l'eau, à peine a-t-elle pénétré dans le sang, accroît brusquement la tension artérielle et provoque la diurèse. Chez le diabétique, l'eau qui arrive dans le sang concentré, doit d'abord le diluer, puis est attirée par les

[1] *Arch. f. Biologie*, Bd. XX.

tissus déshydratés jusqu'à ce qu'ils aient repris l'eau qui leur manquait. La diurèse ne peut se faire que lorsque l'excrétion urinaire a de nouveau augmenté la concentration du sang et que le courant exosmotique se fait de nouveau des tissus vers lui. Le diabétique ne gagne rien à résister à sa soif; la polyurie continue quand même, commandée par l'hyperglycémie, seulement l'eau nécessaire à l'élimination du sucre est empruntée aux tissus qui se désydratent, et la situation devient plus grave. La soif est surtout vive dans la soirée et la nuit, elle est au maximum avec le régime féculent, diminue avec le régime mixte, est à son minimum avec le régime azoté exclusif.

La POLYPHAGIE est commandée par la déperdition considérable que fait l'organisme en sucre, en urée et en sels; elle varie en proportion de celle-ci, depuis une simple augmentation de l'appétit jusqu'à une boulimie qui a fait dévorer à des diabétiques 10 à 15 kilogrammes de viande. La polyphagie n'est point proportionnelle à la polydipsie. Elle peut faire défaut.

Il est remarquable que les diabétiques digèrent admirablement bien pendant longtemps la masse d'aliments qu'ils ingèrent. Cependant il est rare que les diabétiques polyphages n'arrivent pas à un moment donné à se plaindre de l'estomac. En laissant de côté les cas très connus, et sur lesquels on a peut-être trop insisté, de malades pouvant ingérer et digérer sans malaise sérieux de colossales rations, des 15 et 20 livres d'aliments par jour, on doit dire que chez bon nombre de diabétiques il existe *des douleurs gastralgiques* d'un caractère particulier. Le diabétique n'est pas le gastralgique d'après le repas, mais bien le gastralgique d'avant; il ne se rend pas toujours bien compte de la nature de sa souffrance, mais son humeur en est modifiée. Lasègue raconte qu'un malade, de mœurs très douces habituellement, était devenu si acariâtre et d'une exigence si impérieuse pour l'heure exacte du repas, que la violence qu'il manifestait alors avait fait croire à des accès de manie revenant périodiquement. Le diagnostic de diabète ne fut posé qu'assez longtemps après, et on put alors expliquer par la souffrance gastrique les phénomènes psychiques présentés par ce malade.

L'ESTOMAC des diabétiques est assez souvent dilaté, mais pas à beaucoup près autant qu'on serait tenté de le croire, si l'on ne savait pas que la dilatation de l'estomac est bien rarement la conséquence de la seule distension mécanique. Chez les diabétiques, la distension n'est que passagère, la couche musculeuse s'hypertrophie et l'organe arrive à se vider entre les repas. Cependant, à un moment donné, la dyspepsie apparaît avec ballonnement, pyrosis, éructations, gastralgie pendant la digestion, quelquefois vomissements, et la situation du diabétique s'en trouve considérablement empirée. La dyspepsie n'est pas seulement la conséquence du surmenage stomacal, mais probablement aussi du catarrhe que provoque la présence du sucre, qui a été trouvé par Cl. Bernard dans les matières vomies.

L'état de la sécrétion gastrique au point de vue de l'acidité a été recherché. Sur 8 cas, Honigman a trouvé 1 fois l'état normal, 1 fois un état variable, 5 fois l'hyperacidité, 5 fois l'hypoacidité [1]. Rosenstein a constaté seulement une absence passagère d'acide chlorhydrique dans quelques cas; l'HCl libre

[1] *Deutsche med. Woch.*. n° 43, 1890.

ne faisait défaut d'une manière permanente que dans la période de gastrite scléreuse avec atrophie des glandes (1). L'hyperchlorhydrie coïncide avec la polyphagie; Honigmann, Rosenstein et Gans pensent que le premier phénomène est la conséquence du second.

Grube (Gastrische Krisen bei Diabetes mellitus, *Munich. med. Woch.*, 1895) a observé dans 5 cas certaines crises gastriques offrant quelque analogie avec celles des tabétiques. Douleurs épigastriques et abdominales violentes, ordinairement distension gastrique et flatulences, contractions violentes de l'estomac, nausées, vomissements, diarrhée quelquefois, langue sale, pouls accéléré, température légèrement élevée, crampes des mollets, voilà le tableau qu'il en donne. En outre, il y a quelquefois de l'acétone dans l'urine et une odeur chloroformique. Ces crises qui durent de quelques heures à 2 jours ont paru à Grube imputables à une intoxication diabétique.

La *constipation* est habituelle, par suite de la sécheresse des matières fécales et de l'insuffisance de la sécrétion biliaire. Mais de temps en temps surviennent des *crises de diarrhée*, soit par un surmenage gastro-intestinal, soit par une influence nerveuse. Une diarrhée paroxystique, survenant chez un professeur le jour où il devait faire une classe devant un public spécial de jeunes filles qui l'intimidait plus que son public ordinaire de garçons, fut le symptôme révélateur dans un cas de diabète arthritique et nerveux que j'ai soigné. On trouve dans les fèces, suivant la nourriture du diabétique, abondance de sucre, ou de graisse, et de l'urée.

Toutes les SÉCRÉTIONS sont diminuées chez les diabétiques à cause de la polyurie.

La *salive*, étant rare et épaissie, ne lubrifie plus la *langue*. Celle-ci est rouge, fendillée, brunâtre; ses papilles se sont hypertrophiées en certains points pour former comme des touffes de poils (langue pileuse) qui tranchent sous forme d'îlots blanchâtres, particulièrement au niveau du V lingual, sur le fond érythémateux. Dans ces papilles allongées, qui donnent à certains malades la sensation permanente d'avoir un cheveu ou un fil dans la bouche, s'intriquent des filaments de leptothrix et parfois des amas de spores d'oïdium albicans. La salive est acide dans l'intervalle des repas; les diabétiques accusent généralement un goût sucré. Plusieurs auteurs ont en effet trouvé du sucre ou de l'acide lactique dans la salive pure; d'autres n'en ont rencontré que si elle était mélangée de mucus. La sécheresse de la bouche rend souvent la phonation et la déglutition difficiles; à un examen superficiel, la parole pâteuse, embarrassée, éveillerait quelquefois l'idée d'une affection cérébrale avec parésie de la langue.

L'acidité constante de la salive explique en partie le mauvais état des *gencives* qui sont ramollies, saignantes, fongueuses, des *dents* qui se carient si aisément, s'ébranlent et tombent par suite de la périostite alvéolo-dentaire, *gingivite expulsive*. Magitot a particulièrement insisté sur l'ostéopériostite alvéolaire produisant d'abord une simple déviation, puis l'ébranlement et la chute des dents. C'est un signe révélateur, car il apparaît dès le début; la chute des dents correspond à la phase avancée. Enfin, peu de temps avant la terminaison fatale, les bords alvéolaires peuvent devenir le siège d'une résorption osseuse, avec ou sans gangrène de la gencive.

(1) *Berlin klin. Woch.*, 31 mars 1890.

Le sucre a été trouvé dans le suc gastrique, dans le suc intestinal, dans le mucus bronchique et les crachats, dans la bile, dans le pus d'un abcès.

La *sueur* est généralement diminuée, la peau est sèche. Mais, au lieu d'éliminer par la peau et la respiration 1200 à 1500 grammes d'eau en 24 heures, le diabétique n'en peut plus éliminer que 600 à 800 grammes.

Quelquefois cependant il y a des sueurs et même profuses, à réaction acide, contenant du sucre.

La présence du sucre contribue à favoriser les dermatoses chez les diabétiques.

Pour en revenir aux ACCIDENTS CUTANÉS, dont nous parlions plus haut, et qui peuvent être avantageusement utilisés comme éléments de diagnostic, le *prurit* généralisé, des *érythèmes*, le *zona* et d'autres variétés d'herpès, le *psoriasis*, l'*altération* et la *chute des ongles*, tantôt sans trouble préalable, tantôt après un épanchement sanguin sous-unguéal [1], sont fréquemment observés. L'*eczéma* n'est pas rare aux grandes lèvres chez les femmes diabétiques; il présente un caractère peu habituel à l'eczéma de cette région, celui d'être indolent, peu irritant, sans accompagnement fluxionnaire.

On a observé un *lichen* diabétique (F. Barlow et J. Cavafy) [2] ou *xanthome* diabétique (Crocker). M. Ern. Besnier [3] a observé un cas de xanthome glycosurique intermittent, apparaissant tous les ans depuis six ans en juillet, pour disparaître en novembre sans laisser de traces : c'était une éruption généralisée, symétrique, de papules d'un jaune rougeâtre, isolées ou en placards occupant les coudes, le dos des poignets, les aisselles et les genoux, respectant le tronc et la face.

Malcolm Morris et J. Clarke (*Brit. med. J.*, 19 déc. 1891) ont dans un cas de xanthome chez un diabétique, consistant en papules et tubercules rouges à la périphérie, jaunâtres au centre, fait la biopsie et trouvé les lésions d'une dermatite chronique profonde entraînant une dégénérescence graisseuse précoce des cellules du derme.

David Pryce [4] insiste sur la fréquence d'accidents cutanés, symétriques, douloureux, s'accompagnant d'œdèmes et d'érythèmes localisés, qu'il attribue à de la *névrite périphérique* résultant de l'hyperglycémie; cette névrite affecterait surtout les nerfs vaso-moteurs, d'où des stases qui sont le premier degré des gangrènes diabétiques; les altérations de la peau coïncident parfois très nettement avec les poussées de glycosurie. La réalité de la névrite périphérique des diabétiques a d'ailleurs été démontrée par Leyden, Buzzard, Althaus, et plus récemment par M. Auché [5]. On peut leur attribuer des troubles intéressant la motilité, la sensibilité, la nutrition et le système vaso-moteur. Auché pense que les névrites ne dépendent pas seulement de l'action irritante du sucre sur les nerfs périphériques; une part est à faire à l'anhydrémie, à l'acétonémie, ou trouble de la nutrition générale, et peut-être encore à l'action de substances chimiques mal définies qui circulent dans le sang des diabétiques.

La *gangrène* diabétique est une manifestation bien connue, elle est souvent

(1) AUCHÉ, *Journ. de méd. de Bordeaux*, janvier 1894.
(2) *Monatsch. f. prakt. Derm.*, févr. 1889.
(3) *Annal. de Dermat. et de Syphilig.*, n° 5, 1889.
(4) *Lancet*, 14 juillet 1888.
(5) *Arch. de pathol. expérimentale*, 1890.

secondaire à quelques-uns des accidents cutanés énumérés plus haut, notamment l'anthrax et le phlegmon; elle nous intéresse davantage au point de vue du diagnostic, lorsqu'elle apparaît comme accident initial. Primitive, elle peut être superficielle, se montrer en tous les points du corps, mais de préférence pourtant vers les extrémités inférieures. Aux orteils, des plaques rougeâtres font bientôt place à des eschares qui, en tombant, laissent des ulcérations à tendance cicatricielle peu accusée. Sur les muqueuses, celle du gland notamment, les taches gangréneuses ont une coloration blanchâtre, ainsi que les eschares parcheminées qui leur succèdent, et les ulcérations consécutives à la chute de ces dernières ne devront pas être confondues avec des accidents vénériens.

Les accidents du côté des ORGANES GÉNITAUX sont : chez l'homme, la *balano-posthite*, simple ou ulcéreuse, avec *phimosis* fréquent et même *gangrène de la verge*, certaines *blennorrhées* indolentes; on a signalé l'induration des corps caverneux; — chez la femme, la *vulvite*, la *métrite granuleuse*. L'*atrophie testiculaire* va de pair avec la rareté et le peu de mobilité des spermatozoïdes; chez la femme on peut voir des *ménorrhagies* ou une *ménopause prématurée.*

M. Fournier distingue parmi les diabétides génitales des lésions érythémateuses, herpétiformes et eczémateuses, eczéma craquelé. L'eczéma isolé du gland est une grande rareté en dehors du diabète.

Le phimosis est l'accident génital typique du diabète chez l'homme; son évolution est caractérisée par l'épaississement progressif des téguments, la perte de leur élasticité et l'atrésie scléreuse de l'anneau préputial, consécutive à la cicatrisation des crevasses et des fissures développées à ce niveau.

Dans les deux sexes, la *cystite* n'est pas rare avec ténesme, catarrhe vésical muqueux, puis purulent. Le contact des muqueuses avec l'urine sucrée, que font fermenter les micro-organismes nombreux qui pullulent sur les organes génitaux des deux sexes, expliquent ces accidents divers.

La TEMPÉRATURE des diabétiques est généralement abaissée; on la trouve souvent à 36 degrés dans l'aisselle, on la voit tomber jusqu'à 34 degrés. Cl. Bernard, Jaccoud considèrent l'abaissement thermique comme l'indice d'une insuffisance de réparation des pertes organiques, qui permet de prévoir le début de l'amaigrissement. L'ingestion de boissons froides en abondance succédant à l'élimination d'une grande quantité d'urine peut faire baisser temporairement la température. La température abaissée peut coïncider avec une abondante excrétion de sucre et d'urée. Les maladies fébriles intercurrentes ne déterminent pas la même élévation de température chez les diabétiques que chez les autres individus (Pidoux, Lecorché). On a vu des pneumonies, des phlegmons, avec 38 degrés. La température centrale peut être normale pendant que la température périphérique est abaissée. La réfrigération a été attribuée à la lenteur de la circulation dans les capillaires par suite de la viscosité du sang, à la parésie cardiaque que produit la dégénérescence graisseuse du cœur, qui a été vue 80 fois sur 109 cas.

L'hématose est insuffisante dans le diabète (Hanriot).

La NUTRITION des diabétiques est modifiée de plusieurs manières. Une des manifestations des troubles nutritifs porte sur les *échanges respiratoires* : 1° la quantité d'oxygène absorbé est beaucoup moindre que chez l'homme sain, elle

diminue progressivement jusqu'à la fin de la maladie et à ce moment égale à peine la moitié de la quantité normale; 2° la quantité d'acide carbonique exhalé diminue également; 3° il y a une diminution notable dans la quantité d'eau exhalée par le poumon (Pettenkofer, Voit, Gœthgens). Le régime mixte ou féculent diminue encore l'exhalation d'acide carbonique et d'eau, et augmente la glycosurie sans modifier l'excrétion de l'urée; avec le régime azoté, l'acide carbonique augmente ainsi que l'urée, et le sucre diminue (1).

V. Frémont (de Vichy) est un de ceux qui ont étudié la nutrition des diabétiques (2). Deux éléments expriment l'état de la nutrition, la désassimilation et les oxydations. Dans le diabète la désassimilation est presque toujours augmentée, quelle que soit la période d'évolution de la maladie. Les matériaux solides (non compris le sucre) atteignent en moyenne 76 grammes au lieu de 52 grammes, chiffre maximum physiologique. L'urée atteint plus de 41 grammes en moyenne par 24 heures. Les autres éléments (acide urique, phosphorique, etc.) sont augmentés; mais la désassimilation se fait surtout aux dépens des matériaux azotés. Avant tout traitement, sur 63 diabétiques, les oxydations étaient augmentées chez 42, diminuées chez 16, normales chez 5. A la période de compensation parfaite du diabète les oxydations sont exagérées. Les synthèses sont augmentées. L'organisme n'a pas perdu son pouvoir d'oxyder les corps ternaires (oxydation du lactate de soude et transformation du benzol en phénol). L'exhalation d'acide carbonique est augmentée.

La nutrition dans le diabète a été l'objet de recherches importantes de la part de M. Hanriot (*Ac. des Sc.*, 22 février 1892). Il a montré que l'amidon ou le glucose ingérés sont convertis dans l'organisme en graisse avec dégagement d'acide carbonique et que ce dégagement peut servir de mesure à la quantité de glucose ainsi transformé. Puis il a recherché le dégagement d'acide carbonique chez deux diabétiques après un repas composé de féculents. L'un avait un quotient respiratoire identique avant et après le repas, c'est-à-dire que le diabète était total et la glycolyse nulle. L'autre exhalait un peu plus d'acide carbonique après le repas et par conséquent utilisait encore une faible partie du glycose absorbé. Hanriot pense que le diabète glycosurique est donc constitué par la non transformation du glucose en graisse; le malade est privé d'un des deux modes de formation des graisses dans l'organisme. Si, en outre, une altération du suc pancréatique s'oppose à l'absorption des graisses en nature, la consomption arrive rapidement et le diabète maigre est constitué. Le dosage du glucose ne suffit pas pour apprécier l'état d'un diabétique; cette quantité varie avec l'alimentation et ne nous renseigne que sur les accidents que peut amener la saturation plus ou moins complète de l'organisme en glucose. Au contraire les variations du quotient respiratoire avant et après un repas de féculents fournissent une mesure exacte de la quantité de glucose utilisée par le malade et par conséquent de son pouvoir glycolytique total. La mesure du quotient respiratoire est une opération délicate, mais il est démontré que la ventilation croît avec la quantité d'acide carbonique exhalé et qu'environ deux heures après le repas, chez l'homme sain, se produit le maximum de ventilation occasionné par le dégagement d'acide carbonique qui accompagne la transformation du glucose en graisse, on peut juger les variations du pouvoir glycolytique chez le diabé-

(1) Livierato, Modifications quantitatives de l'acide carbonique exhalé par les diabétiques sous l'influence du régime et des médicaments. *Arch. für exp. Path.*, nov. 1888.
(2) Académie de médecine, 14 avril 1891.

tique d'après les variations de l'accroissement de ventilation après un repas de féculents. Les chiffres suivants en font foi :

| | NOMBRE DE LITRES D'AIR EXPIRÉ EN UNE HEURE | |
|---|---|---|
| | Avant le repas. | Après un repas de féculents. |
| | — | — |
| Chez l'homme sain (moyenne de quatre heures). . | 506 | 432 |
| Chez l'homme sain (deux heures après le repas). . | 506 | 508 |
| Chez le diabétique (moyenne de trois heures).. . . | 587 | 428 |
| Chez le diabétique (deux heures après le repas). . | 587 | 401 |

Chez les diabétiques l'ingestion de lactose fait apparaître dans l'urine non de la lactose ou de la galactose, mais de la dextrose (Bourquelot, Troisier, Fritz Voit). Il en est de même de l'ingestion de la galactose (Fritz Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, XXIX, 1892). Ce même Voit a constaté que la destruction organique des albuminoïdes est exactement la même chez le diabétique que chez l'homme sain, dont l'alimentation est exempte de féculents. La destruction exagérée d'albuminoïde et de graisses que l'on observe chez les diabétiques à ration alimentaire mixte, comprenant des féculents, provient de ce que les diabétiques n'utilisent qu'une partie des hydrocarbonés de l'alimentation.

W. Pautz (*Zeischr. f. Biol.*, XXXII, p. 197, 1895) n'a pas constaté de différences notables entre les sujets diabétiques et les autres au point de vue de l'intensité des échanges nutritifs et de la dépense journalière évaluée en calories.

La *faiblesse musculaire* est un fait constant; elle contraste souvent avec l'intensité de l'appétit. Le diabétique se sent perpétuellement fatigué, courbaturé; il se plaint souvent de lumbago. On serait en peine de décider si cette impuissance motrice est le résultat d'altérations de la fibre musculaire ou seulement de l'affaiblissement du système nerveux; cependant cette dernière opinion paraît la plus vraisemblable. Les *crampes* sont fréquentes et produisent l'*insomnie* (Fabre, de Marseille).

Les TROUBLES NERVEUX du diabète peuvent être sensitifs, moteurs, vasomoteurs, trophiques et psychiques.

Comme troubles sensitifs, M. J. Worms a fait connaître certaines *névralgies symétriques*, c'est-à-dire siégeant sur les mêmes branches nerveuses de chaque côté du corps[1]. La névralgie symétrique a été observée dans les nerfs des membres inférieurs et surtout les nerfs sciatiques. Elle paraît dépasser en douleur les autres névralgies. Elle ne cède pas au traitement habituel des névralgies (quinine, morphine, bromure, etc.), mais elle s'aggrave ou s'atténue parallèlement à la glycémie. Rosenstein avait antérieurement signalé la relation de la sciatique avec le diabète. Depuis lors, Drasche (de Vienne) a relaté d'autres cas de névralgie portant sur les nerfs intercostaux. On comprend qu'un sang surchargé de sucre puisse entraîner une modification anatomique ou dynamique des nerfs, au même titre que le sang chargé d'acide urique des goutteux ou le sang des saturnins. M. Worms, arguant de la symétrie de ces névralgies, s'est demandé si elles n'étaient pas sous la dépendance d'une lésion bulbaire ou bien spinale, et siégeant au point d'émergence des troncs nerveux.

(1) Académie de médecine, 1880.

L'existence, démontrée anatomiquement par M. Auché, de névrites périphériques dans le diabète, fournit une explication pour certains de ces faits.

On observe des anesthésies partielles, des paresthésies (fourmillements, tiraillements, constriction), du prurit cutané, une sensibilité excessive au froid, de l'arthralgie, des douleurs de la nuque (Leudet, 6 fois sur 15 cas), surtout après le coït (Marchal). Cette dernière localisation rappelle la céphalée neurasthénique.

D'ailleurs beaucoup de diabétiques ont le syndrome neurasthénique et l'hystérie coexiste souvent avec le diabète, de sorte que dans l'appréciation de beaucoup de symptômes nerveux chez les diabétiques il faut être fort réservé et ne pas les imputer tous à l'hyperglycémie.

M. Vergely (*Gaz. hebd.*, 1893) a insisté sur les troubles de sensibilité à la température (thermo-anesthésie et thermo-dysesthésie, retard dans la perception thermique); il a vu aussi la dissociation dite syringo-myélique.

En 1884 M. Bouchard ([1]) signalait que « sur 41 diabétiques observés en dehors de l'hôpital, 12 avaient perdu complètement leurs *réflexes rotuliens*, soit 29 pour 100. Dans le nombre, 2 qui avaient conservé les réflexes les ont perdus ultérieurement et cette disparition a coïncidé avec une aggravation de la maladie. Chez deux autres malades les réflexes abolis ont reparu et cette réapparition a coïncidé avec une amélioration de la maladie. En rapportant à 100 le nombre des malades de chaque catégorie, la mortalité est de 7 pour 100 pour les diabétiques qui ont gardé leurs réflexes; elle est de 17 pour 100 pour les diabétiques qui n'ont plus leurs réflexes. A l'hôpital où l'on observe une forme de diabète beaucoup plus grave, sur 7 malades 6 avaient perdu leurs réflexes. Sur ces 6, 2 sont morts et les 4 autres ont quitté l'hôpital dans un état de consomption grave. La perte du réflexe rotulien n'appartient pas particulièrement, comme on serait porté à le supposer, à ce qu'on veut appeler le diabète nerveux. Elle appartient soit au diabète grave, soit à la forme grave ou à la période grave du diabète vulgaire. Ce signe peut apparaître chez les diabétiques qui ont toutes les apparences de la santé. Même dans ces cas, il a une signification pronostique fâcheuse. »

D'autres observateurs ont tiré de l'état des réflexes diverses déductions.

Nivière ([2]) a constaté que les réflexes tendineux étaient abolis ou très diminués chez 40 pour 100 des diabétiques. Il pense que l'on doit s'abstenir autant que possible de toute opération chez les diabétiques dont les réflexes sont abolis. P. Reynier ([3]) et Berger étaient du même avis dans une discussion antérieure à la Société de chirurgie. F. Dreyfous ([4]), ayant vu des diabétiques avec réflexes rotuliens exagérés, proposait d'expliquer alors la glycosurie par des lésions multiples du système nerveux jouant le rôle d'excitant de la fonction glycogénique. Le pronostic et même le diagnostic sont bien meilleurs que chez les glycosuriques à réflexes diminués ou abolis. Rosenstein ([5]) dit que les injections sous-cutanées de strychnine ne font pas reparaître les réflexes abolis chez les diabétiques, comme Schreiber a montré qu'elles le faisaient chez les alcooliques; il ne voit pas un phénomène toxique dans l'abolition des réflexes

([1]) Association française pour l'avancement des sciences.
([2]) Thèse de Paris, 1888.
([3]) *Bull. de la Société de chir.*, XIII, 1887.
([4]) *Rev. de méd.*, déc. 1886.
([5]) *Berlin. klin. Woch.*, 1885.

et n'y attache pas la signification pronostique fâcheuse sur laquelle M. Bouchard a insisté.

L'explication suivante a été proposée pour le mécanisme de la disparition et de la réapparition des réflexes rotuliens par M. Marinesco (*Soc. de biol.*, 26 octobre 1895). Chez un diabétique avec abolition complète des réflexes se produisit une hémiplégie gauche avec paralysie du moteur oculaire commun du côté droit (paralysie alterne supérieure ou syndrome de Weber). Or le réflexe rotulien reparut du côté gauche hémiplégique. On sait, dit cet observateur, que la cause de la disparition des réflexes dans le diabète est encore mal connue. Si, dans certains cas, cette abolition dépend de la lésion des fibres centripètes nécessaires à la transmission du réflexe rotulien (1), son retour peut s'expliquer par l'action antagoniste qu'exercent sur la corne antérieure, d'une part, les fibres pyramidales, d'autre part, les fibres sensitives tendineuses; à l'état normal, le tonus réflexe tendineux est entretenu par les excitations continuelles apportées par les fibres sensitives tendineuses et transmises à la moelle par l'intermédiaire des collatérales réflexes, tandis que les fibres pyramidales exercent une action modératrice sur l'excitabilité de la corne antérieure. Quand les fibres centripètes tendineuses sont altérées, le réflexe rotulien est diminué ou aboli; mais si l'action modératrice du cerveau vient à disparaître, les fibres centripètes tendineuses qui sont encore saines sont capables de ramener, dans une certaine mesure, le tonus réflexe annihilé.

La publication de M. Bouchard sur l'abolition des réflexes chez les diabétiques, devait ouvrir la voie à ceux qui ont recherché la relation du diabète avec le tabes.

R. V. Hœsslin (2) distingue les rapports du diabète sucré avec les maladies de la moelle en deux catégories : au cours du tabes ou d'une autre sclérose médullaire, le diabète ou plutôt la glycosurie peut survenir par extension de la lésion au 4e ventricule (3). Ainsi dans la sclérose en plaques Richardière a vu la glycosurie sans autre manifestation diabétique véritable (4). Weichselbaum a trouvé dans un cas de sclérose en plaques une polyurie avec 135 grammes de sucre par jour; l'autopsie fit voir des foyers scléreux sur le plancher du 4e ventricule. Mme Pilliet-Edwards (5) a conclu que toutes les affections encéphalomédullaires peuvent produire la glycosurie quand elles touchent le 4e ventricule.

Mais, en outre, Charcot avait depuis longtemps constaté la paralysie du sens musculaire, le manque d'assurance de la marche dans l'obscurité avec picotement dans les membres inférieurs chez un diabétique qui lui avait été adressé par Stokvis (d'Amsterdam); il connaissait les douleurs fulgurantes et douleurs en ceinture chez des diabétiques. Si l'on y joint un certain degré d'ataxie des mouvements (Marchal, Bernard et Féré), des troubles sensitifs (crises gastriques, dysesthésie, anesthésie plantaire) ou urinaires, la perte du réflexe patellaire, on a le syndrome du *pseudo-tabes*. En général ce sont les troubles sensitifs qui prédominent et il y a très peu de troubles moteurs. Le syndrome pseudo-tabétique se distingue du tabes par son évolution rapide, sa

(1) H. Eichhorst, Sur la névrite diabétique et ses rapports avec la perte de réflexe rotulien. *Archiv. f. path. Anat. und Physiol.*, CXXVII, 1.
(2) *Münch. med. Woch.*, p. 893, 1886.
(3) Oppenheim, *Berl. klin. Woch.*, 7 déc. 1885. — A. Reumont, *ibid.*, 29 mars 1886.
(4) *Rev. de méd.*, juillet 1886.
(5) *Rev. de méd.*, août 1886.

disparition sous l'influence du traitement anti-diabétique(1). Il peut être lié à l'existence de névrites périphériques provoquées par le sang hyperglycémique.

Charcot (2) a publié une observation de paraplégie diabétique avec douleurs fulgurantes, analgésie, abolition des réflexes patellaires, signe de Romberg (perceptible tant que la paralysie n'était pas complète), et surtout steppage par paralysie des muscles extenseurs du pied. Ce cas se rapproche beaucoup de la paraplégie alcoolique. Le malade a excrété jusqu'à 1 055 grammes de glycose par jour; un traitement approprié a amené une amélioration de tous les symptômes.

G. Guinon et Souques (*Arch. de Neurologie*, 1891-1892) ont montré que le diabète peut alterner avec le tabes chez les membres d'une même famille, comme avec les névroses et les vésanies, alternance qui ne s'explique que par un trouble de la nutrition commun aux manifestations arthritiques et nerveuses. Quand on voit chez le même individu le diabète et les signes tabétiques, s'agit-il d'un pseudo-tabes diabétique, ou d'un tabes vrai associé au diabète? — Les signes communs aux deux maladies sont : les douleurs fulgurantes, anesthésies, hyperesthésies, dysesthésies, la perte du réflexe rotulien, les troubles trophiques, le signe de Romberg, la frigidité et l'impuissance. Mais on peut les différencier par les crises laryngées, plus fréquentes et caractéristiques dans le tabes; les troubles de la marche (steppage dans le diabète et non ataxie tabétique vraie); les troubles vésicaux, qui n'ont rien de commun dans les deux cas; les troubles oculaires, qui n'ont chez le diabétique qu'une lointaine analogie avec ceux du tabes. En résumé, deux cas peuvent se présenter : 1° Un diabétique avéré avec signes tabétiformes. Si le traitement antidiabétique modifie favorablement ceux-ci, on affirmera le pseudo-tabes; sinon, on s'attendra à voir se préciser le tableau du tabes vrai et on pourra trouver la confirmation de ce diagnostic dans l'ataxie vraie, les troubles vésicaux et oculaires; 2° un tabes avéré avec glycosurie. Si on relève chez le malade l'anesthésie dans le domaine du trijumeau, la fréquence du pouls, des crises laryngées, respiratoires, on considérera la glycosurie comme dépendant du tabes. Si au contraire ces signes font défaut, on penchera pour l'existence du vrai diabète chez le tabétique.

Le *mal perforant*, dont plusieurs observations étaient publiées par M. Kirmisson (3), est en rapport avec la névrite périphérique (4), ainsi peut-être que les autres *troubles trophiques* (chute des ongles et des poils, sueurs localisées, atrophie cutanée localisée (Leudet), atrophie musculaire (Dickinson).

Ludwig Bruns a publié des observations de paralysies par névrites chez des diabétiques(5).

D'autres accidents nerveux d'ordre moteur peuvent survenir au cours du diabète et sont plutôt d'ordre cérébral.

Tantôt ce sont de petites *attaques comateuses* ou *apoplectiformes*, subites et très courtes, distinctes par conséquent du vrai coma diabétique dont nous parlerons plus loin. Lasègue a cité des faits de ce genre. Un homme de 50 ans, très sobre et très actif, après avoir souffert d'une façon intermittente de diarrhée et de gastralgie, tombe un jour sans connaissance : le lendemain il est

(1) CHARCOT, *Arch. de méd.*, 1882. — LEVAL-PICQUECHEF, *Des pseudo-tabes*. Thèse de Paris, 1885. — RAYMOND, *Gaz. méd. de Paris*, 1881.
(2) Sur un cas de paraplégie diabétique. *Arch. de neurologie*, mai 1890.
(3) *Arch. de méd.*, 1885.
(4) *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1885.
(5) Uber neuristiche Lähmungen beim D. mellitus. *Berl. klin. Woch.*, 9 et 30 juin 1890.

rétabli; mais plusieurs petites crises analogues se succèdent en peu de temps et demeurent inexplicables jusqu'au jour où la perte de l'aptitude génésique fait songer à analyser l'urine, qui contenait 50 grammes de sucre par litre. — Un jeune homme est frappé, pendant un voyage en chemin de fer, d'une attaque de coma suivie d'*hémiplégie*; il guérit rapidement; mais l'année suivante, accomplissant le même voyage, il est frappé de nouveau d'hémiplégie, on constate en outre une large plaque d'anesthésie sur la cuisse du côté hémiplégié. Lasègue, apprenant qu'il se levait plusieurs fois la nuit pour uriner, découvre le diabète. — Un autre malade a des *syncopes* inexpliquées, alternant avec du vertige ; c'est encore un diabétique, mais c'est un diabétique goutteux, car le diabète ordinaire ne s'accompagne pas habituellement de phénomènes vertigineux. — Les *vertiges* dépendant du diabète sont pourtant signalés par MM. Lecorché et Talamon (1).

D'une manière générale, les *paralysies diabétiques* sont incomplètes ou très peu durables; elles peuvent porter isolément sur la face ou sur un membre (monoplégies), sur un petit groupe de muscles, ceux de la langue, les oculomoteurs (pathétique, droit externe), les extenseurs d'une cuisse ou même sur un seul muscle, l'extenseur de l'index. Ces faits sont consignés dans un fort bon travail de deux élèves de Charcot, MM. Bernard et Féré, sur les troubles nerveux chez les diabétiques (2). Nous y relevons des exemples d'*associations bizarres de paralysies*. Tantôt c'est une hémiplégie gauche, avec intégrité de la face, mais chute de la paupière supérieure droite ayant débuté la nuit sans perte de connaissance. Tantôt c'est une paralysie du bras droit et du côté droit de la face avec difficulté d'articuler les mots; puis le bras gauche est affecté, le malade a de la peine à ouvrir la bouche; l'application des mots est défectueuse; enfin on voit se produire du strabisme, avec ptosis et dilatation de la pupille droite.

Les troubles de la parole ont une origine complexe, l'affaiblissement général et la sécheresse de la langue, sans préjudice d'une perte plus ou moins accentuée de la mémoire des mots.

Signalons encore des paralysies temporaires de muscles du larynx, se traduisant par l'aphonie passagère; nous avons cité des paralysies oculo-motrices.

On cite des paralysies d'origine ou d'allure bulbaires et protubérantielles.

Marinesco a observé l'hémiplégie gauche totale avec paralysie du moteur oculaire commun à droite (paralysie alterne supérieure ou syndrome de Weber).

M. L. Chabbert (*Ann. de médecine*, 1895) a observé le syndrome pseudobulbaire d'origine cérébrale simulant la paralysie labio-glosso-laryngée chez un diabétique, atteint aussi, il est vrai, de syphilis.

A des troubles médullaires se rattachent des *paraplégies* crurales (Marchal), la paraplégie cervicale (Lecadre).

La *claudication intermittente* est une conséquence de l'endartérite (Charcot, Vizioli).

Nous avons déjà parlé de la *frigidité génitale*, qui serait acceptée le plus souvent avec résignation (Legrand du Saulle), ou au contraire préoccuperait certains malades au point de les rendre vésaniques (Durand-Fardel). La *dyspnée asthmatiforme*, la *pseudo-angine de poitrine* (Vergely, Hutinel, H. Huchard), le *syndrome de Basedow* (Panas, Dumontpallier) ont été vus; mais à propos de ce

(1) *Études médicales de la Maison de santé*, 1881.
(2) *Archives de neurologie*, 1882, t. IV, p. 336.

dernier, il ne faut pas oublier que le goitre exophtalmique peut s'accompagner parfois de glycosurie (Ballet).

Aux troubles cérébraux peuvent être rattachées de véritables *attaques de sommeil* saisissant le malade pendant le jour (Gelineau, Ballet, Landouzy).

Les *troubles intellectuels* peuvent consister en un affaiblissement de la mémoire, en abattement et apathie avec hypocondrie et lypémanie (1), en hallucinations terrifiantes, enfin même en une sorte de démence.

Existe-t-il même une paralysie générale, d'origine diabétique? M. Vladimir de Holstein a examiné la question (2). Il rappelle des cas où la glycosurie transitoire au début de la paralysie générale est imputable à une poussée congestive du côté du 4e ventricule (3) et deux faits non concluants, l'un de Marchal de Calvi où il y a insuffisance de détails, et l'autre de Charpentier où l'existence de la syphilis dans les antécédents rend impossible la détermination de la véritable origine. Mais il cite un cas de R. Laudenheimer (4) où chez un sujet exempt de syphilis et d'alcoolisme, mais diabétique depuis 20 ans, se produisit le syndrome clinique classique (notamment troubles de la parole, démence avec euphorie et amnésie, inégalité pupillaire, phénomènes parétiques du côté du facial et de l'hypoglosse); tous ces troubles cérébraux disparurent au fur et à mesure que la glycosurie diminuait sous l'influence du régime anti-diabétique. L'autopsie seule a manqué : aussi Laudenheimer se contente-t-il de désigner provisoirement le syndrome observé par lui sous le nom de *pseudo-paralysie générale diabétique*. Ces troubles seraient le résultat d'une auto-intoxication par les produits de désassimilation imparfaite qui s'accumulent dans l'organisme des diabétiques.

Les accidents nerveux qui peuvent survenir chez les diabétiques ne sont nullement proportionnels à l'intensité de la glycosurie; ils sont quelquefois très accentués avec une glycosurie faible (5).

J. Mayer (6) a trouvé le CŒUR dilaté ou hypertrophié 80 fois sur 380 diabétiques. La dilatation existait surtout chez les individus pâles, délicats, avec poussées d'endocardite fréquentes, évolution rapide et grave. — L'hypertrophie a été constatée chez les diabétiques vigoureux et sanguins, elle est longtemps bien tolérée. Chez les diabétiques très obèses, la dégénérescence graisseuse et l'artério-sclérose ajoutent leurs effets à ceux de l'hypertrophie. Mayer attribue ces diverses lésions cardiaques aux modifications de la nutrition qui, par l'hyperglycémie et l'augmentation des déchets azotés, accroissent le travail du cœur.

Parmi les complications cardiaques du diabète, l'*endocardite* a fait le sujet d'un travail de M. Lecorché. L'endocardite se rencontre souvent, suivant cet auteur, dans le cours du diabète à forme subaiguë ou chronique, elle se localise d'ordinaire au niveau de l'orifice mitral et s'accompagne parfois de lésions athéromateuses des artères; elle paraît être due à l'irritation que produit sur la membrane interne du cœur le contact prolongé du sang altéré par l'excès du sucre; elle ne modifie guère la glycosurie, mais contribuerait

(1) LEGRAND DU SAULLE, État mental des diabétiques. *Gaz. des Hôp.*, 1884.
(2) *Semaine médicale*, 8 mai 1897. — ROUILLARD (*Ann. médico-psychol.*, 1888) et BAUDIN-CHARPENTIER, *Ann. méd. psych.*, 1888.
(3) *Arch. für Psychiatrie.*, XXIX, L, p. 546.
(4) CHARPENTIER, Les intoxications et la paralysie générale. Paris, 1890.
(5) L. AUERBACH, *Deutsch. Arch. f. Klin. med.*, XLI, p. 484.
(6) Diab. mellit. mit Erkrank. des Herzens. *Zeitsch. f. Kl. med.*, XIV, p. 212.

à diminuer la polyurie. Elle est, en tout cas, une cause d'aggravation du pronostic, puisqu'elle hâte la fin des diabétiques par la généralisation de l'œdème et l'ascite qu'elle provoque. Sa constatation n'est donc pas une simple curiosité pour le médecin.

La lenteur de la circulation veineuse est fréquente chez les diabétiques. On constate souvent chez eux des varices, le varicocèle et la phlébite. Mais ces troubles circulatoires sont l'apanage de tous les arthritiques, comme l'*artério-sclérose*, et les diabétiques sont les arthritiques types. M. Bouchard a mis en évidence par une statistique imposante la prédominance d'une *tension artérielle élevée* et de l'artério-sclérose.

J'ai observé dans deux cas de diabète, avec MM. Pasturaud (d'Étampes) et Katz (de Pontoise), des poussées d'*adénie* tout à fait remarquables; les ganglions des régions cervicales et axillaires surtout prenaient de temps en temps un développement énorme. Dans un de ces cas il y eut aussi de la *splénomégalie*.

L'importance des troubles de L'APPAREIL BRONCHO-PULMONAIRE est grande, et pourtant on les méconnaît encore trop fréquemment.

L'*odeur de l'haleine*, qui est plutôt en rapport avec la perturbation générale de la nutrition et les fermentations acides de la bouche, peut néanmoins trouver place ici; variable sans doute, elle est pourtant assez caractéristique dans bien des cas pour guider le diagnostic : elle a été qualifiée d'acescente, d'alcoolique, d'urineuse; on l'a comparée à l'odeur des pommes pourries, du foin mouillé.

M. Lecorché a appelé *bronchite diabétique* une forme de bronchite, tenace, récidivante et non bacillaire. Sur elle peut se greffer une *broncho-pneumonie aiguë catarrhale secondaire* (Pavy, Wils, Seegen, Dreschfeld et Demange). Souvent pseudo-lobaire, elle peut se terminer par résolution, mais passe le plus fréquemment à l'hépatisation grise, avec formation rapide de cavernes, paraît s'accompagner d'une gangrène plus ou moins diffuse, favorisée par la glycémie et dénuée en général d'odeur caractéristique. (G. SCHLEMMER, *Revue médicale du Mont-Dore*, 1895). — LABBÉ, Considérations cliniques sur les pneumonies des diabétiques (*Th. de Paris*, 1892).

La *pneumonie lobaire* fibrineuse à pneumocoques s'observe chez les diabétiques assez souvent. Elle n'offre de particulier que sa gravité toute spéciale, et une rapidité quelquefois foudroyante (Bouchardat). Elle peut tuer par sa tendance suppurative et gangréneuse, par urémie, par l'intensité des phénomènes congestifs. Le pronostic n'est pas toujours désespéré (Merklen) [1].

Senator, qui en observa 15 cas (dont 8 décès) sur 700 diabétiques, n'a jamais vu le sucre disparaître entièrement des urines pendant la fièvre pneumonique; il diminuait seulement. G. Klemperer croit la pneumonie franche rare chez le diabétique, parce que le pneumocoque vivrait mal dans les milieux sucrés à l'inverse du bacille tuberculeux (*Soc. de méd. de la Charité de Berlin*, 1896).

Riegel et Fink ont décrit chez les diabétiques une pneumonie chronique spéciale, *pneumonie fibreuse ulcéreuse* (Marchand), avec dilatation bronchique et sécrétion purulente, induration scléreuse du parenchyme, sans qu'on ait trouvé ni bacilles ni nodules tuberculeux à l'autopsie [2].

La *gangrène pulmonaire* peut succéder à la pneumonie, à une broncho-pneu-

[1] *Gazette des hôpitaux*, 1891.
[2] *Münch. med. Woch.*, 1887, n° 37.

monie, même à une simple bronchite. Charcot a signalé que l'odeur fétide des crachats peut manquer dans la gangrène pulmonaire des diabétiques.

Mais le point capital est la fréquence de la *phtisie*. Griesinger a trouvé 42 fois la tuberculose sur 100 diabétiques qui succombent. Celle-ci a un début ordinairement insidieux et une marche rapidement ulcéreuse; elle provoque peu d'hémoptysies, peu de réaction fébrile, peu de transpirations (1); il n'est donc pas étonnant que plus d'un praticien ait eu la pénible surprise de constater un jour des signes cavitaires, en auscultant un diabétique chez lequel il n'avait même pas soupçonné le début de la phtisie. La tuberculose diabétique ne donne jamais de tubercules miliaires et n'a pas de tendances à la généralisation (Leyden). La phtisie diabétique peut revêtir les formes aiguë pneumonique et chronique ulcéreuse. C'est au point de vue du pronostic une des phtisies les plus malignes; elle ne rétrocède presque jamais.

Les TROUBLES OCULAIRES du diabète sont plus nombreux qu'on ne l'a cru longtemps.

La *cataracte* diabétique avait presque uniquement préoccupé les observateurs; on savait qu'elle était généralement de consistance molle. Elle peut apparaître avec une extrême rapidité chez les jeunes sujets diabétiques. Litten a cité le cas d'une jeune fille qui devint aveugle en quelques heures. Il y a peu d'années, presque unanimement les ophthalmologistes la considéraient comme inopérable. Cependant, depuis qu'on opère avec une antisepsie minutieuse, on arrive à d'heureux résultats, après avoir fait disparaître ou baisser autant que possible la glycosurie par un traitement préalable (Panas). Nettleship a vu même, dans 2 cas, des cataractes diabétiques disparaître spontanément quand le sucre disparaissait de l'urine, et dans un cas l'opacité du cristallin reparut après le retour de la glycosurie.

On a observé bien d'autres troubles oculaires : l'*amblyopie* légère ou grave, les troubles de l'accommodation, la *diplopie* surtout par paralysie du droit externe, *dyschromatopsie*, *hémiopie*, la *rétinite* avec ou sans hémorragies rétiniennes. Seggel (*Munch. med. Woch.*, nº 45, 1891) attire l'attention sur deux formes de rétinite : la forme centrale ponctuée, tout à fait caractéristique, la rétinite hémorragique coïncidant avec la sclérose des vaisseaux et pouvant compliquer la première à une période plus avancée. Toutes deux se distinguent de la rétinite albuminurique par l'intégrité de la papille, l'absence de troubles étendus de la rétine et de dilatation des veines. Signalons aussi la névrite et l'*atrophie du nerf optique*, les *opacités du corps vitré*, la *kératite* suppurée; l'*iridochoroïdite* et l'*iritis* (2). Appenzeller (*Centralbl. f. prakt. Augenheilk.*, 1896) a vu un cas où la *myopie* a évolué parallèlement au diabète, provoquée par une augmentation du degré de réfraction de l'humeur aqueuse et rétrocédant quand la diminution de la glycémie rendit à cette humeur son état normal.

Les troubles de la vue sont rares chez les enfants.

Comme troubles de l'APPAREIL AUDITIF, on observe l'*otalgie*. M. Raynaud a signalé une *otite* diabétique avec carie du rocher. Kirchner (3), Schwabach (4)

(1) A. BAGOU, *La tuberculose pulmonaire dans le diabète sucré*; Thèse de Paris, 1888.
(2) LEBER, *Wiesinger*. — HIRSCHBERG, *Centralb. f. prakt. Augenblick*, juillet 1886. — SCHIRMER, *Klin. monatschr. f. Augenbl.*, 1887.
(3) *Monatsch. f. Ohren*, 1884.
(4) *Deutsch. med. Woch.*, 1885.

ont vu des otites moyennes suppurées. La *surdité* peut exister, même sans otite apparente.

Comme autres troubles sensoriels, nous signalerons la perte de l'ODORAT (*anosmie*) (Leudet), sa perversion (Lecorché), — la perte du GOÛT (*agueusie*).

***Diagnostic et pronostic.*** — Les diabétiques avérés ne sont pas rares; tout médecin en a plusieurs dans sa clientèle; les diabétiques méconnus sont peut-être encore plus nombreux. Bien que l'examen chimique des urines soit de plus en plus familier aux praticiens, il est malheureusement encore trop de médecins qui ne le pratiquent que dans les circonstances où ils pensent y trouver de l'albumine ou du sucre. On ne saurait trop répéter qu'un médecin de nos jours doit examiner systématiquement les urines de toutes les personnes qui le consultent.

Ce qui rend difficile le diagnostic du diabète, c'est qu'il est exceptionnel de rencontrer en clinique des malades qui se présentent avec les symptômes réputés cardinaux : polyurie, polydipsie, polyphagie. C'est bien plus souvent dans la série des manifestations symptomatiques que les nosographes rangent sous la rubrique complications ou anomalies, qu'il faut chercher en réalité les premiers et les seuls indices de la maladie encore latente. Par contre, tels polyuriques, polydipsiques ou polyphages sont des artério-scléreux, des dyspeptiques dilatés ou des hyperchlorhydriques, et l'examen de leurs urines va décevoir le médecin, qui s'empressait à y chercher des réactions de la glycose [1].

[1] **RECHERCHE ET DOSAGE DU SUCRE DANS L'URINE**

Pour éclairer le lecteur sur le meilleur moyen pratique de rechercher et de doser le sucre dans l'urine, nous ne pouvons mieux faire que d'emprunter les renseignements suivants à MM. Yvon et Berlioz (*Manuel clinique de l'analyse des urines*, 3e édition, 1888, et *Mémoire lu à l'Académie de Médecine*, 18 juin 1889).

La présence du sucre dans l'urine peut être affirmée :

1° *Par la fermentation.* Ce procédé, malgré les divers artifices qui ont été indiqués pour en abréger la durée, est d'une application longue, peu pratique, et ne donne pas toujours des résultats satisfaisants.

2° *Par le polarimètre, saccharimètre ou diabétomètre.* L'emploi de ces instruments exige une quantité de sucre au moins égale à 0,gr50 par litre, et encore, lorsque ce chiffre n'est pas dépassé, la présence du sucre ne peut être affirmée que par un opérateur très exercé et disposant d'un bon appareil. Le saccharimètre est surtout un instrument de dosage.

3° *Par les réactifs proprement dits :* leur nombre est considérable. Nous n'indiquerons que le nom de leurs auteurs et celui des substances qui entrent dans leur composition :

| | |
|---|---|
| 1. Liqueur de Fehling | Sulfate de cuivre. Tartrate neutre de potasse, lessive de soude. |
| 2. Liqueur de Bareswill | Sulfate de cuivre. Tartrate acide de potasse. Lessive de soude. |
| 3. Liqueur de Violette | Sulfate de cuivre. Sel de Seignette. Lessive de soude. |
| 4. Réactif de Trommer | Sulfate de cuivre et potasse. |
| 5. Réactif de Capezzuoli | Oxyde bleu hydraté de cuivre et potasse. |
| 6. Réactif de Moore | Potasse caustique. |
| 7. Réactif de Böttger | Azotate de bismuth et carbonate de soude. |
| 8. Réactif de Mulder | Carmin d'indigo et solution alcaline. |
| 9. Réactif de Neubauer et Vogel | Solution ammoniacale de nitrate d'argent. |
| 10. Réactif de Pratesi | Bichromate de potasse et silicate alcalin. |
| 11. Réactif de Hager | Ferrocyanure et potasse caustique. |
| 12. Réactif de Knapp | Cyanure de mercure et alcali. |

[P. LE GENDRE]

Lasègue connaissait de bien curieuses histoires de diabète méconnu, sans compter celles de diabète à tort incriminé. Comme le disait ce maître au langage imagé, « si bien des gens entrent dans le diabète par une porte bâtarde,

| | |
|---|---|
| 13. Réactif de Penzoldt. . . . . . | Acide diazobenzosulfurique et potasse caustique. |
| 14. Réactif de Lœwe . . . . . . . | Sous-nitrate de bismuth, glycérine et lessive de soude. |
| 15. Réactif de Almen et Nylander. | Sous-nitrate de bismuth. Sel de Seignette. Solution de potasse. |
| 16. Réactif de Fischer. . . . . . . | Phénylhydrazine et acétate de soude. |

Parmi tous ces réactifs, celui dont l'emploi est le plus facile, le plus rapide, et qui permet d'affirmer l'existence des traces très minimes de sucre, est la liqueur de Fehling ou l'une de ses variantes. Mais, pour obtenir de ce réactif toute la sensibilité et la rigueur qu'on peut désirer, il est nécessaire de prendre quelques précautions.

### Préparation de la liqueur de Fehling.

On dissout 34$^{gr}$,65 de *sulfate de cuivre pur et cristallisé* dans 200 grammes d'eau; — d'autre part on fait fondre 173 grammes de Sel de Seignette (tartrate de potasse et de soude) dans 500 grammes de lessive de soude pure (densité 1,33). On verse cette dernière solution dans celle de sulfate de cuivre, on agite pour que le précipité se dissolve, puis on ajoute assez d'eau distillée pour faire le volume d'un litre. On obtient ainsi une liqueur limpide, d'un très beau bleu. On la divise en flacons de 80 à 100 grammes que l'on conserve à l'abri de la lumière directe dans des flacons bouchés avec du caoutchouc.

Chaque centimètre cube de cette liqueur doit être réduit par 5 milligrammes de glycose.

Manière d'opérer. — Quand on veut procéder à la recherche de la glycose dans une urine, on prend un tube à essai bien propre et on y verse 3 à 4 centimètres cubes de liqueur de Fehling et on la porte à l'ébullition. Elle doit rester bleue et parfaitement limpide. Une liqueur mal préparée ou seulement ancienne se réduit d'elle-même à l'ébullition et, si on la mélangeait à l'urine, on pourrait attribuer à cette dernière une réduction provenant de la liqueur seule.

Lorsqu'on a porté la liqueur à l'ébullition, on ajoute l'urine, en la faisant glisser le long des parois du tube, de manière qu'elle ne se mélange pas avec la liqueur et la surnage; pour peu que l'urine contienne une notable quantité de sucre, il se forme à la surface de séparation une couche d'abord verdâtre, qui passe très rapidement au jaune, à l'orangé, au rouge; en même temps, la décomposition gagne les couches inférieures de la liqueur, et la zone de réduction s'étend.

Si l'urine est peu riche en sucre, il est nécessaire de chauffer et même de porter quelques instants à l'ébullition. Cette manière d'opérer offre l'avantage d'éliminer quelques causes d'erreur, car il n'y a que la glycose qui puisse réduire la liqueur de Fehling aussi facilement. Il faut rejeter comme mauvais le procédé qui consiste à faire verser la liqueur dans l'urine bouillante.

Dans les cas douteux, on peut mélanger l'urine avec la liqueur; mais il faut laisser 24 heures en contact et sans chauffer; la glycose seule peut réduire à froid la liqueur de Fehling.

Causes d'erreur possible. — Il ne faut faire agir sur la liqueur de Fehling qu'une urine non albumineuse. L'*albumine* empêche la réaction de s'opérer; la liqueur passe au violet. Il faut de toute nécessité enlever l'albumine, soit en la coagulant par la chaleur, soit en la précipitant par le sous-acétate de plomb qui a l'avantage de déféquer en même temps l'urine.

La présence des *sels ammoniacaux* enlève de la netteté à la réduction. Une partie de la soude de la liqueur de Fehling est absorbée par ces sels, dont l'ammoniaque se dégage. Si donc on doit rechercher du sucre dans une urine qui a subi la fermentation ammoniacale, on la fera bouillir, avec un peu de lessive de soude, tant qu'il se dégagera de l'ammoniaque; on pourra alors procéder à l'essai avec la liqueur cuprique.

Enfin l'*acide urique* et les *urates* réduisent, bien que faiblement, la liqueur de Fehling. Il faut veiller d'autant plus à cette cause d'erreur que, par suite du traitement imposé au malade contre le diabète, il est soumis à une alimentation très azotée, et par suite son urine est très chargée d'acide urique; il peut donc arriver un moment où, le sucre n'existant plus qu'en faible proportion dans l'urine, on observe une réduction un peu hésitante, qui peut provenir de traces de sucre ou d'un excès d'urates.

Mais d'abord une urine riche en urates et en acide urique contient toujours un dépôt fourni par ces substances : ce fait doit éveiller l'attention; ce dépôt sera séparé par le filtre.

si d'autres y pénètrent par une porte largement ouverte, il en est qui, malgré certaines apparences, n'y entrent pas du tout ». Lasègue faisait allusion à ces cas dans lesquels un médecin peu expérimenté croit à l'existence du sucre dans

Ensuite la réduction de la liqueur par l'acide urique n'a lieu qu'à la suite d'une ébullition assez soutenue et se produit surtout pendant le refroidissement. Si donc on opère comme nous l'avons indiqué, en faisant arriver l'urine à la surface de la liqueur, on diminuera de beaucoup les chances d'erreur. Pour plus de sûreté, on élimine les urates en déféquant l'urine par le sous-acétate de plomb, et on enlève l'excès de ce dernier par le carbonate de soude.

En résumé, si l'urine renferme plus de 3 à 4 pour 1000 de sucre, elle réduit nettement la liqueur cupro-potassique; si elle en renferme une quantité moindre, il est nécessaire de la déféquer par le sous-acétate de plomb; on élimine du même coup toutes les substances qui peuvent induire en erreur (albumine, matériaux azotés, urates) : si alors cette urine ne réduit pas la liqueur de Fehling, c'est qu'elle ne renferme pas de sucre.

Signalons, pour terminer, une cause d'erreur bien facile à éviter. L'urine des personnes qui ont absorbé du *chloroforme* ou de l'*hydrate de chloral du sulfonal* (Ph. Laffon, *Ac. des Sc.*, 29 avril 1895) réduit la liqueur cupro-potassique; mais il est toujours facile d'être renseigné sur ce sujet. Une injection de sulfate de zinc dans l'urètre pourrait donner à l'urine la propriété de réduire la liqueur de Fehling (Heusinger).

Certains malades, notamment les hystériques, dans le but de tromper le médecin, mettent du sucre dans leur urine; la fraude est toujours facile à découvrir parce que le sucre employé est celui de canne. La réduction de la liqueur de Fehling est dans ce cas bien moins nette et moins prompte qu'avec le sucre diabétique; en outre, l'examen à la lumière polarisée avant et après l'inversion permet de découvrir la fraude.

Sensibilité de la liqueur de Fehling. — La liqueur dont nous avons indiqué la préparation est titrée, avons-nous dit, de manière à ce qu'un centimètre cube soit entièrement réduit par 5 milligrammes de glycose. Dans ces conditions un volume quelconque de cette liqueur est entièrement réduit par un volume égal d'urine renfermant 5 grammes de sucre par litre; mais ce chiffre de 5 grammes par litre est bien loin d'indiquer la limite de sensibilité de la liqueur; il signifie simplement que, pour avoir une décoloration complète dans un dosage, il faut employer :

1° { 1 volume de liqueur.
1 volume d'urine renfermant 5 grammes de sucre par litre.

2° { 1 volume de liqueur.
2 volumes d'urine renfermant 2gr,50 de sucre par litre.

3° { 1 volume de liqueur.
3 volumes d'urine renfermant 1gr,66 de sucre par litre.

4° { 1 volume de liqueur.
4 volumes d'urine renfermant 1gr,25 de sucre par litre.

Mais dans une recherche qualitative il n'est point nécessaire d'obtenir la réduction totale de la liqueur; il suffit qu'elle soit assez marquée et que la quantité d'oxyde de cuivre précipité soit appréciable; et l'on ne peut être taxé d'exagération en disant que la réduction est très apparente lorsque le tiers seulement de l'oxyde de cuivre contenu dans la liqueur est précipité. Dans ces conditions, en faisant varier de un à quatre le volume d'urine par rapport à celui de la liqueur, et en mélangeant, on arrive à déceler une quantité de glycose correspondante à 0gr,50 par litre. Cette limite peut être encore reculée si l'on évapore l'urine au tiers, au cinquième et au delà de son volume primitif.

Avec certaines urines, de densité élevée, riches en matières extractives, fortement colorées, la réduction manque souvent de netteté : si la proportion de glycose est très faible, il faut alors faire agir sur la liqueur un volume d'urine trois ou quatre fois plus grand; et l'influence perturbatrice s'accroît en proportion.

Heureusement, de toutes les substances qui peuvent agir sur la liqueur cupro-potassique, la glycose est celle qui la réduit le plus facilement et à une température très notablement inférieure à 100° (elle agit même à froid). On utilise cette propriété en chauffant au bain-marie vers 85 à 90°; le pouvoir réducteur de la glycose se manifeste seul à l'exclusion de celui des corps étrangers; on peut aussi éliminer ces corps en déféquant l'urine par le sous-acétate de plomb.

Si, après qu'on a fait agir une urine sur la liqueur de Fehling en se conformant aux méthodes ordinaires, le mélange reste limpide et transparent avant et après refroidissement, on peut hardiment conclure à l'absence du sucre; si au contraire la réduction n'est pas suffisamment nette et qu'il reste des doutes sur la présence de la glycose, on opère de la manière suivante :

[P. LE GENDRE.]

une urine pour n'avoir pas su éliminer les causes d'erreur possible. On doit contrôler la réaction cupro-potassique par d'autres, et faire contrôler sa propre analyse par celle d'un pharmacien réputé consciencieux. Ce n'est pas qu'il faille avoir toujours une absolue confiance dans les analyses des officines. Lasègue racontait la mésaventure d'un confrère de province qui, tourmenté d'une soif vive, mangeant beaucoup sans engraisser et se trouvant plus frigide qu'autrefois, confia ses urines à son voisin le pharmacien, fut déclaré diabétique par celui-ci, et s'imposa le martyre d'un farouche traitement antidiabétique pendant 18 mois, jusqu'au jour où le médecin de la Pitié lui démontra que ses urines ne contenaient pas de sucre.

Lasègue aimait aussi à citer l'erreur que peut faire naître le diabète dans un ménage par la communauté du vase de nuit ; il n'y a pas de petits détails dans l'exercice de la profession médicale, ou, pour mieux dire, les détails sont aussi importants que les grands faits. Quand on voudra analyser l'urine d'un malade, on le fera uriner en sa présence et on fera la réaction séance tenante. C'est d'ailleurs un moyen de déjouer les supercheries intéressées dans les cas d'examen médical préliminaire à la conclusion d'un contrat d'assurances sur la vie, cas dans lesquels il est arrivé qu'un diabétique ait voulu dissimuler sa glycosurie. Mon regretté maître Siredey contait à ce sujet une anecdote caractéristique [1].

Quand le médecin dans son cabinet vient de constater que l'urine de celui qui le consulte fournit les réactions de la glycose, il ne doit pas se contenter de dire à son client qu'il est diabétique et de lui délivrer une ordonnance portant indication du régime et des médicaments.

1° On mélange dans un tube à essai de 12 à 15 millimètres de diamètre deux parties d'urine et une partie de liqueur cuprique, et l'on chauffe jusqu'à l'ébullition la partie supérieure : s'il y a du sucre en quantité notable, il y forme un enduit jaunâtre assez fortement adhérent aux parois du tube; en même temps le mélange prend une teinte jaune verdâtre.

2° Si la réduction ne paraît pas suffisamment nette, on répète l'essai en employant trois, ou rarement quatre parties d'urine pour une de liqueur; on doit mélanger : ce point est important.

Dans les deux cas, mais surtout dans le second à cause de la proportion relativement élevée d'urine, il est nécessaire, si l'on observe une réduction, de contrôler :

1° En chauffant seulement au bain-marie (nous avons indiqué la raison);

2° En traitant l'urine avec le sous-acétate de plomb et le carbonate de soude : on emploie ce dernier en poudre afin de ne pas trop diluer l'urine.

Dans ces conditions on peut déceler directement le sucre dans une urine en renfermant environ 0gr,50 par litre. Si enfin il reste des doutes sur la présence du sucre, on concentre l'urine au bain-marie et on la réduit à un volume assez faible pour que la glycose qu'elle renferme puisse agir nettement.

Il faut alors déféquer par le sous-acétate de plomb : on peut même évaporer jusqu'à consistance sirupeuse et reprendre le résidu par l'alcool.

Pour affirmer la présence du sucre, il ne suffit point d'obtenir une décoloration jaune ou rouge de la liqueur cuprique, il faut observer une réduction caractérisée par la perte de transparence du mélange et l'apparition d'un précipité d'oxyde de cuivre qui peut être jaune, rouge ou noire; un bon moyen pour vérifier s'il y a réellement réduction consiste à écraser avec le tube la flamme éclairante d'un bec de gaz; on voit que le liquide est devenu opaque et ne se laisse pas traverser par la lumière; il contient donc bien un précipité en suspension.

MM. Yvon et Berlioz ont recherché inutilement la présence du sucre dans l'urine normale. Il leur est arrivé maintes fois, disent-ils, de concentrer des urines qui agissaient sur la liqueur cuprique, la décoloraient, puis la faisaient passer au jaune ou au rouge et, après les avoir réduites au quinzième et même au vingtième de leur volume primitif, il y avait toujours décoloration de la liqueur, mais non réduction avec formation d'un précipité; au contraire, toutes les fois que l'urine primitive réduisait même très faiblement la liqueur, il y avait après concentration une réduction qui ne pouvait laisser aucun doute sur la présence du sucre.

(1) *Traité médical des assurances.*

D'abord, avant de dire à un homme qu'il est diabétique, il faut y regarder à deux fois. Si certains individus reçoivent assez philosophiquement cette nouvelle, il en est d'autres qu'elle atterre littéralement et il n'est jamais bon de porter une brutale secousse morale à un diabétique.

D'ailleurs il ne faut pas plus se hâter de dire diabète, quand on a seulement constaté de la glycosurie, qu'il ne faut prononcer le nom de méningite quand on est appelé près d'un enfant qui présente quelques symptômes méningitiques; on s'exposerait à se faire attribuer l'honneur équivoque d'avoir guéri en peu de jours le diabète ou la méningite, pour avoir fait cesser une glycosurie symptomatique et transitoire ou des accidents cérébraux congestifs.

Il faut être en possession d'une analyse qualitative et quantitative des urines non seulement pour le sucre, mais au point de vue des divers constituants normaux (urée, acide urique, acide phosphorique, chlorures) et des éléments anormaux, s'il y en a, l'albumine en première ligne, éléments figurés, cylindres rénaux. Il n'est pas indifférent d'être seulement glycosurique ou d'être en même temps albuminurique, et il est important de savoir s'il y a un chiffre normal d'urée ou une azoturie considérable, de connaître le coefficient d'oxydation, de juger le taux de la nutrition de l'individu d'après la proportion des déchets urinaires. Il ne faut pas négliger non plus la réaction de Gerhard (perchlorure de fer) qui, tout en n'étant pas pathognomonique, doit éveiller l'attention au point de vue de l'imminence possible du coma diabétique.

M. Achard a proposé de *déceler le diabète latent* ou fruste en injectant du glycose sous la peau des sujets suspects de devenir glycosuriques, parce que leurs tissus sont devenus incapables de détruire ou d'assimiler le sucre. L'injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose n'est pas suivie de glycosurie chez les sujets sains; chez ceux au contraire qui sont en puissance de diabète latent (arthritiques, gros, fort mangeurs, alcooliques) le sucre apparaît peu après dans les urines (¹).

Il n'est pas sans danger d'injecter même aseptiquement une solution sucrée sous la peau; elle constitue un bon milieu de culture pour les microbes circulant dans le sang qui peuvent accidentellement arriver jusqu'au sucre injecté; une suppuration pourrait être ainsi la conséquence d'une injection sucrée même aseptique (Bouchard).

*Examen du sang comme moyen de diagnostic.* — L. Brehmer (*Centralbl. f. med. Wiss.*, 1894) a exposé une méthode pour diagnostiquer le diabète par l'examen du sang. Coloré par la méthode d'Ehrlich, au moyen d'un mélange d'éosine et de bleu de méthylène, le sang de diabétique se reconnaît à la perte plus ou moins complète de l'éosinophilie des globules rouges et à l'extrême abondance dans le plasma de granulations arrondies réfractaires à toute coloration. La méthode de Gram met les granulations en évidence et fait apparaître autour des noyaux des leucocytes une zone claire en forme de C.

Williamson mélange dans un tube à essai 40 centimètres cubes d'eau et 20 centimètres cubes du sang à examiner, en y ajoutant 1 centimètre cube d'une solution aqueuse de bleu de méthylène à 1/6000ᵉ et 40 centimètres cubes d'une lessive de potasse d'une densité de 1058, équivalent d'une solution à 6/100ᵉ. Dans un autre tube il fait avec un sang exempt de sucre un mélange analogue comme terme de comparaison. Les deux tubes sont placés au bain-

(¹) Achard et E. Weil, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 18 février 1898.

marie trois ou quatre minutes. Le tube qui contient le sang diabétique se colore en jaune, le tube témoin ne se modifie pas. (*Centralbl. f. Inn. med.* 1897.)

P. Marie et Le Goff, ayant puisé 1 centimètre cube de sang dans une veine du pli du coude avec une seringue de Pravaz de capacité déterminée, le laissent tomber goutte à goutte dans 5 à 8 centimètres cubes d'alcool à 90° contenus dans un tube de 12 millimètres de diamètre et de 8 à 10 centimètres de long. Le tube, fermé par un bouchon de liège, est agité pendant une dizaine de minutes et laissé au repos 24 heures. Les substances albuminoïdes, l'hémoglobine étant ainsi précipitées, la plus grande partie des substances réductrices autres que le sucre se trouve éliminée. Après filtration sur papier mouillé à l'alcool, le coagulum, lavé à l'alcool, est exprimé. On obtient un liquide clair, limpide, contenant en dissolution tout le glucose du sang. On sait que 1 centimètre cube d'une solution aqueuse ou alcoolique de glycose à 1/00 réduit 6$^{cc}$,5 d'une solution aqueuse ou alcoolique de bleu de méthylène à 1/5000$^{e}$. Le calcul permet ainsi de trouver immédiatement la teneur en sucre d'un litre de sang. (*Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1897.)

A la Société de médecine interne de Berlin (1$^{er}$ nov. 1897) Lœwy a confirmé les résultats obtenus par Brehmer (résistance des hématies à la coloration par les couleurs d'aniline constatée au microscope et décoloration de la solution de bleu de méthylène par le sang diabétique, comme l'ont vu Brehmer et Williamson). Lœwy a même constaté cette réaction dans le sang d'un malade chez lequel la glycosurie avait disparu complètement sous l'influence du régime. On obtient le même résultat avec une solution de sucre de raisin à 0,1 °/₀ équivalente à la teneur du sang normal en sucre. Mais il faut une quantité quadruple de la solution de glycose pour obtenir la même réaction décolorante. Quant au sang normal, il décolore le bleu de méthylène aussi bien que le sang diabétique et dans les mêmes proportions, mais il faut le soumettre à une ébullition de dix à quinze minutes et non plus seulement de trois ou quatre. Ces différences entre la réaction obtenue avec la solution de glycose et le sang conduisent à admettre qu'il existe dans le sang d'autres substances que le sucre capables de réduire le bleu de méthylène. La réaction microscopique, liée à des altérations du protoplasma des hématies (Goldscheider) est plus importante que la réaction macroscopique; celle-ci a cependant l'utilité de mettre sur la voie du diagnostic (Burghart).

Le diagnostic de glycosurie et d'hyperglycémie établi, il faut encore, pour poser le diagnostic du diabète et son pronostic, examiner minutieusement chez le malade :

1° Son hygiène alimentaire et l'état de ses fonctions digestives ;
2° Son passé et son hérédité au point de vue de la pathogénie ;
3° L'état actuel de la nutrition et des réactions nerveuses ;
4° L'existence possible de complications.

Chacun de ces points commande la thérapeutique.

En effet, avant de conclure au diabète, c'est-à-dire à une glycosurie par hyperglycémie permanente, il faut éliminer la glycosurie alimentaire par usage excessif d'aliments sucrés ou mauvais fonctionnement de l'appareil digestif, notamment par suspension de la fonction dévolue au foie d'arrêter la glycose venue de l'intestin, pour l'emmagasiner à l'état de glycogène et ne la livrer ultérieurement au sang en la faisant repasser à l'état de glycose qu'au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

Dans la glycosurie d'origine digestive ou par torpeur des fonctions hépatiques, c'est seulement au moment de la digestion que la glycosurie existe et elle est proportionnelle à la quantité d'aliments sucrés ou féculents ingérés. D'où l'indication de faire analyser deux échantillons de l'urine émise en 24 heures, l'un recueilli 3 à 4 heures après les repas, l'autre à une heure aussi éloignée que possible du repas précédent, celle du réveil par exemple.

On s'informera donc des habitudes alimentaires du glycosurique. On délimitera par la palpation et la percussion la grandeur de l'estomac et le volume du foie. On arrivera par ces moyens, dans certains cas, au diagnostic de glycosurie alimentaire par dyspepsie gastro-intestinale ou par torpeur hépatique, et à guérir rapidement le malade par la simple hygiène alimentaire et le traitement des troubles digestifs. D'ailleurs M. Glénard a trouvé que, dans 60 pour 100 des cas de diabète, il existe une altération objective manifeste du foie. Le plus souvent il s'agit d'une augmentation de volume portant sur un seul lobe, le droit. La densité du foie serait augmentée chez le tiers des malades et sa sensibilité accrue chez le quart. M. Glénard pense qu'il existe un diabète d'origine alcoolique se produisant par l'intermédiaire de l'*hépatisme* (*Académie de médecine*, 22 avril 1890).

L'*état des fonctions digestives* n'est pas moins important à connaître dans le diabète vrai ; car la déchéance de l'appétit et les spoliations que causent certains troubles digestifs, la diarrhée par exemple, assombrissent singulièrement le pronostic, parce qu'elles compromettent gravement la nutrition déjà viciée par l'hyperglycémie.

Les *antécédents personnels et héréditaires* sont intéressants au point de vue pathogénique, car ils permettent d'établir avec quelque vraisemblance la nature du diabète. Quelque théorie que l'on adopte au point de vue pathogénique (et nous verrons combien les théories sont nombreuses), il faut cependant accepter que le diabète n'est pas identique dans son évolution, sa ténacité, son traitement, suivant qu'il est survenu accidentellement sous l'influence de causes nerveuses sans prédisposition héréditaire, ou suivant qu'il avait été préparé dès la naissance par une hérédité arthritique dont la fréquence n'est plus contestée par personne. Établir la filiation arthritique est donc une partie non négligeable de l'examen d'un diabétique. C'est d'abord le diabète lui-même qu'il faut rechercher chez les ascendants, puis l'obésité, les lithiases, la goutte, etc., toutes ces maladies qui attestent dans une famille le ralentissement permanent de la nutrition. Dans les antécédents personnels ce sont encore ces mêmes maladies qu'on recherchera.

L'*obésité* est en connexion particulièrement étroite avec le diabète, M. Bouchard l'a démontré par la statistique clinique. Kisch en a fourni une nouvelle preuve dans une étude sur le diabète qu'il appelle lipogène. D'après son expérience, plus de la moitié des obèses héréditaires deviennent diabétiques, et dans les autres cas d'embonpoint seulement exagéré on rencontre encore le diabète 15 fois sur 100. D'après le tableau généalogique de plusieurs familles, Kisch établit que souvent dans une famille certains membres offrent dans leur jeunesse une obésité manifeste, tandis que d'autres sont diabétiques sans être obèses, ou bien quelques membres de la famille présentant un embonpoint exagéré sont atteints de diabète entre 30 et 40 ans. Chez les obèses il est fréquent de rencontrer, quand l'attention est portée de ce côté, une glycosurie qui n'est que passagère et intermittente, puis au bout d'un certain nombre d'années elle devient continue, le diabète est constitué. Or, si l'on avait obligé

de bonne heure l'obèse à combattre par l'hygiène le trouble nutritif lipogénique, on aurait pu probablement prévenir le diabète.

Quand, en l'absence d'hérédité arthritique, on trouve chez le malade des antécédents personnels qui expliquent chez lui un ralentissement graduel de la nutrition (alimentation excessive et sédentarité, c'est-à-dire excès de recettes et absence de dépenses), autrement dit l'arthritisme acquis, on a une indication thérapeutique curative qui prime toutes les autres et aussi un utile renseignement pronostique; car un diabète acquis de la sorte est moins rebelle en général que le diabète des arthritiques de naissance.

Si on note dans les commémoratifs quelque *choc nerveux*, traumatique ou moral, ou l'influence prolongée d'une *surexcitation psychique*, la thérapeutique bénéficiera incontestablement de cette notion; car, dans la curation d'un diabète d'origine nerveuse, il y a une part plus large à faire à la médication sédative, ou névrosthénique, que dans le diabète arthritique.

D'ailleurs la pratique nous montre chaque jour la réunion de ces deux ordres de causes; chez un arthritique de naissance, la prédisposition est, à un moment donné de la vie, mise en jeu par une influence nerveuse occasionnelle, et il y a une part égale à faire aux deux facteurs dans la thérapeutique.

Quand on est renseigné sur le passé personnel et les antécédents héréditaires d'un diabétique, on complète les notions fournies par l'examen des urines sur l'état actuel de sa nutrition, en s'informant des *variations de son poids*. Un diabétique doit se peser souvent et enregistrer parallèlement les chiffres de ses pesées, ceux des dosages du sucre et ceux de l'urée éliminée. Car les variations dans l'élimination de l'urée et de l'acide urique nous renseignent non moins utilement que la permanence de son poids sur le taux de sa nutrition.

L'examen des fonctions de la peau, l'existence de dermatoses et de troubles trophiques (névrites) donnent encore des renseignements sur la nutrition générale. La recherche des réactions nerveuses s'impose aussi, et c'est à l'*état des réflexes tendineux*, on le sait depuis les travaux de M. Bouchard, qu'il convient de demander dans quelle mesure le système nerveux central se trouve affecté par l'hyperglycémie; la disparition du réflexe rotulien est toujours fâcheuse chez un diabétique, sa réapparition de bon augure. L'état du *sommeil*, celui des *fonctions génitales*, de la *mémoire*, des *organes des sens*, sera soigneusement interrogé. Enfin on auscultera minutieusement l'appareil respiratoire au point de vue de la *recherche de la tuberculose*, qui survient si insidieusement chez les diabétiques et assombrit tellement le pronostic. C'est par l'ensemble de ces constatations qu'on arrive à pouvoir établir à peu près correctement le bilan d'un diabétique, et c'est seulement après avoir comparé avec soin les diverses données du problème qu'on doit commencer à exposer au malade quelles obligations sa situation lui impose.

Verneuil a insisté sur le *rôle du diabète latent en chirurgie*; il désignait ainsi les cas dans lesquels, malgré l'absence du sucre dans l'urine de certains malades atteints de gangrène ou d'anthrax au moment même où l'analyse en est faite, on ne se trouve pas moins en face de véritables diabétiques, ayant présenté antérieurement de la glycosurie et devant en présenter de nouveau à la moindre intervention chirurgicale. En pareil cas, on doit faire appel aux souvenirs des malades et insister pour savoir s'ils n'ont pas remarqué, à une époque antérieure, même reculée, certaines taches blanchâtres laissées par l'urine sur leur linge ou leurs vêtements, ou la présence fréquente de mouches

sur les bords de leur vase de nuit. Disons à ce propos que la présence de ces taches blanchâtres suppose déjà une glycosurie très accentuée, de 50 à 60 grammes de sucre par litre.

## *MARCHE ET FORMES CLINIQUES*

La marche du diabète est essentiellement variable, suivant l'âge du sujet, ses maladies antérieures, sa profession, suivant la façon dont il se soigne, et suivant le genre de diabète dont il est atteint (diabète nerveux, arthritique ou pancréatique).

**Chez les enfants**, le pronostic est très généralement mauvais et la marche rapide. M. H. Leroux, dans sa thèse [1], nous a initiés aux quelques particularités que le diabète présente chez l'enfant.

Il existe fréquemment une glycosurie légère dans beaucoup de maladies de l'enfance, notamment dans la diphtérie grave. Il se trouverait même toujours une faible quantité de sucre à l'état normal, atteignant ou dépassant 0gr,20 pour 1000, suivant P. Binet (*Rev. méd. de la Suisse romande*, 1892). Mais il ne s'agit point là de diabète.

En réalité, le diabète vrai est rare chez l'enfant. On l'a vu à 7 ans [2] et même à 18 mois (P. Dufloeq et Dauchez, *Rev. de med.*, 1893), à 8 mois après un traumatisme (Bernstein-Kohan). Il se montre de préférence entre 11 et 14 ans.

On lui a reconnu assez souvent l'hérédité comme cause.

Lancereaux a observé une sorte de diabète sucré des adolescents, qui n'a pour substratum anatomique qu'une petitesse du pancréas avec intégrité au moins apparente de ses éléments glandulaires ; ce serait un *arrêt de développement par aplasie artérielle* [3].

Les symptômes généraux ne diffèrent sans doute que par des nuances de ceux qu'on observe chez l'adulte. La proportion de sucre est relativement plus considérable, elle peut aller jusqu'à 1 kilogramme en 24 heures pour 15 litres d'urine. La gingivite ulcéreuse, la carie dentaire, le muguet sont fréquents, ainsi que les lésions des organes génitaux (érythème vulvaire, balano-posthite et phimosis).

Le diabète gras ne s'observe guère chez l'enfant ; l'amaigrissement apparaît d'emblée et une marche rapide amène la mort après une durée de 1 mois à 2 ans. M. W. Pitchford (*Bull. méd.*, 1892) cite un cas qui aurait évolué en 20 jours. Mais il s'agit sans doute d'une lésion bulbaire avec paralysie rapide du pneumogastrique.

La terminaison fatale se fait souvent au milieu de phénomènes qu'on a attribués à l'acétonémie (agitation, nausées et vomissements, dyspnée, coma).

**Pendant la grossesse** la glycosurie peut apparaître, pour cesser après la délivrance. Toutefois Porak met en garde contre les recherches du sucre par les procédés chimiques chez la femme enceinte. Il existe pendant la grossesse une substance azotée, très voisine de la créatinine, qui a été isolée et étudiée par

(1) *Diabète sucré chez les enfants.* Thèse de Paris, 1880.
(2) Cf. Sandmeyer. Lésions histologiques dans un cas de diabète chez l'enfant. *Centralbl. f. Klin. med.*, n° 28, 1891.
(3) *Journal de médecine interne*, 1898.

Hanriot, et réduit la liqueur de Fehling et la potasse comme le sucre (*Soc. obstét. de France*, 1895). Dans les cas plus graves, ce diabète de la grossesse peut durer une vingtaine de mois; il peut aussi amener la mort.

Quand une femme diabétique devient enceinte, elle avorte une fois sur trois. C'est vers le cinquième mois de la grossesse que le diabète s'aggrave. Une fois sur deux la femme diabétique meurt après l'accouchement de phtisie ou de coma : 41 enfants sur 100 succombent. Il est donc désirable qu'une femme diabétique ne devienne pas enceinte et elle ne doit pas allaiter (Ch. Gaudard [1]).

Les jeunes *accouchées qui allaitent* peuvent avoir une glycosurie généralement légère et transitoire, exceptionnellement un diabète durable et assez grave.

Les individus qui sont soumis à des fatigues physiques excessives ou à des émotions morales incessantes, dont l'hygiène est défectueuse, succombent plus vite. Ceux qui ne sont pas l'objet d'une thérapeutique maladroite peuvent, dans le diabète arthritique, vivre une longue vie, s'ils se surveillent, 15, 20, 30 ans après la constatation de la maladie. La marche est rapide au contraire et fatale dans le diabète maigre pancréatique (18 mois à 2 ans).

On a distingué un *diabète* **chronique** et un *diabète* **aigu**; au cours d'une marche chronique, une accélération passagère peut se manifester, pour céder à une thérapeutique bien conduite.

On s'est beaucoup occupé à l'époque contemporaine de différencier le diabète **gras** et le diabète **maigre**. M. Lancereaux s'est particulièrement appliqué à isoler ces deux types morbides.

D'après les anciens pathologistes, il ne fallait voir dans le second que la suite naturelle et l'état ultime du premier. Dans la première période, disait-on, l'économie, ayant à se débarrasser de tout le sucre formé par le foie aux dépens des féculents d'abord, puis des substances azotées, n'a pas assez d'oxygène pour comburer les graisses; celles-ci sont mises en épargne, et le diabétique engraisse. Mais plus tard, que des troubles gastro-intestinaux ralentissent l'absorption, les substances azotées même ne pouvant plus être utilisées pour la fabrication du sucre, le foie s'attaque à la réserve graisseuse; le diabétique maigrit.

Pour M. Lancereaux, les choses sont autres; le diabète maigre est en rapport avec des lésions du pancréas; le diabète gras, au contraire, ne reconnaît pas de causes anatomiques univoques. Cliniquement, même, ce sont deux affections distinctes.

Le diabète maigre débute brusquement chez un individu en bonne santé apparente; bientôt apparaissent les fameux symptômes: polydipsie, polyphagie, polyurie et glycosurie. L'amaigrissement et l'affaiblissement sont très rapides; la marche, continue et courte. Le malade meurt souvent d'une phtisie pulmonaire; cette forme semble indépendante des influences héréditaires.

Le diabète gras, à début insidieux, à glycosurie intermittente, où l'accroissement de la faim, de la soif, de l'urination est souvent peu marqué, peut durer 30 ans et plus, est aussi héréditaire que la goutte et la gravelle, et, pour résumer les différences dans une formule, M. Lancereaux conclut : le diabète gras est une maladie de la nutrition, et le diabète maigre une maladie de la digestion. Nous dirons plutôt que c'est une maladie du pancréas. Mais dans le diabète avec amaigrissement le pancréas n'est pas nécessairement lésé,

(1) *Essai sur le diabète sucré dans l'état puerpéral.* Thèse de Paris, 1889.

Williamson a trouvé des pancréas normaux à l'autopsie de cinq diabétiques très amaigris (*loc. cit.*).

F. Hirschfeld (*Zeitschrift f. Klin. med.*, 1891) a insisté sur une forme clinique du diabète dans laquelle l'utilisation des aliments est si imparfaite que non seulement les hydrates de carbone ingérés repassent en totalité dans l'urine sous forme de sucre, mais que la glycosurie continue malgré la suppression des hydrates de carbone, et que l'albumine et la graisse se retrouvent en grande partie dans les fèces. Le pancréas a été trouvé altéré dans plusieurs de ces cas vus par Frerichs (cancéreux ou atrophié). De violents accès de coliques ont signalé quelquefois le début.

Il n'y a pas de polyurie en général, parce que l'urée qui est diurétique est excrétée en moindre quantité par suite de l'utilisation défectueuse des albumines. La glycosurie est plutôt faible (2 à 5 pour 100), et il y a une faible albuminurie. Les urines sont jaune rougeâtre, par sédiment d'acide urique. Les selles sont d'une coloration blanchâtre, contenant 30 à 40 pour 100 de matières azotées et 29,4 à 47 pour 100 de graisses, tandis qu'à l'état normal il ne reste dans les fèces que 5 à 10 pour 100 de substances alimentaires non utilisées. Les forces se perdent malgré la persistance de l'appétit et de la digestion stomacale; c'est la fonction assimilatrice qui est compromise.

Achard pense qu'il existe une période de *diabète fruste* ou *latent* pendant laquelle les sujets, ayant perdu en partie ce pouvoir de détruire le sucre, n'ont pas encore cependant de glycosurie. Il suffirait alors de faire une injection sous-cutanée de 10 grammes de glycose pour révéler celle-ci (*Soc. des Hôpitaux*, 1898). Nous avons dit plus haut que ce procédé ne nous semblait pas sans inconvénient.

Le DIABÈTE TRAUMATIQUE [1] présente un intérêt réel au point de vue médico-légal. Certains auteurs ont nié que le traumatisme pût suffire à causer un vrai diabète en l'absence d'une prédisposition héréditaire ou acquise (Frerichs, Seegen, Lecorché). Toutefois, Brouardel et Richardière ont observé des cas où il était impossible de relever le moindre indice de prédisposition chez le blessé, enfants en bas âge, individus sans aucun antécédent héréditaire, sans aucune des maladies de nutrition qu'on trouve communément chez le diabétique ou ses ascendants.

Sa fréquence n'est pas grande. Griesinger l'a vu 20 fois sur 225 cas de diabète; Frerichs, 8 fois dans toute sa carrière; Brouardel et Richardière l'ont rencontré chez 33 blessés. Plus fréquent dans le sexe masculin, il s'observe à tous les âges (5 mois).

La nature des blessures est variable. Sur les 45 observations recueillies par Mlle Bernstein-Kohan, 25 relatent des traumatismes du crâne. Willie Asher [2] note aussi la fréquence du traumatisme céphalique. Cet auteur pense que le pronostic doit être réservé, et que la guérison ne doit plus guère être espérée, si la glycosurie persiste sans tendance à s'améliorer deux ou trois mois après son apparition. Il ne faut pas considérer comme diabète les glycosuries passagères qui existeraient dans le dixième des cas de traumatisme crânien d'après Higgins et Ogden (*Boston med. and surg. J.*, 1895). La perte de connaissance après l'accident n'a été notée que 10 fois sur le total des observations, et 12 fois seulement la commotion de l'axe cérébro-spinal.

[1] Du diabète traumatique au point de vue des expertises médico-légales, par P. BROUARDEL et H. RICHARDIÈRE. *Annal. d'hyg. publ. et de méd. lég.*, nov. 1888. — Mlle BERNSTEIN-KOHAN, Thèse de Paris, avril 1891.

[2] Thèse inaugurale, Iéna, 1894.

Le diabète peut débuter soit immédiatement après un accident, soit au bout de quelques mois et même de quelques années, tantôt par une polyurie simple, une glycosurie ou albuminurie, tantôt par des troubles mis sur le compte de la simulation ou de la neurasthénie.

Les complications nerveuses sont très importantes : ce sont les névralgies, paresthésies, hyperesthésies, l'hypochondrie, les paralysies des nerfs de l'œil.

Quand le diabète succède au traumatisme, il débute par de la polydipsie, de la polyurie, de la glycosurie immédiatement après l'accident, accompagné d'autres signes diabétiques; la guérison survient généralement au bout de trois mois; c'est le diabète traumatique précoce; quand il se montre après l'accident, sa marche est lente, son pronostic grave.

Le diagnostic du diabète traumatique précoce s'appuie sur la durée des accidents et sur les symptômes généraux : il ne donne pas lieu aux expertises médico-légales.

Les symptômes du diabète traumatique tardif n'ont pas de valeur. Le siège et la nature de la blessure n'ont aussi que peu d'importance. Cependant le diabète est plus fréquent après les traumatismes du crâne et des vertèbres. On demandera au blessé si, avant l'accident, il n'a pas eu des éruptions, de l'impuissance, des troubles visuels, etc., car il est rare qu'entre l'accident et l'apparition du diabète, la santé soit restée parfaite. Ces renseignements, le siège des blessures, les accidents qui ont suivi le traumatisme, la persistance des troubles de la santé générale et de quelques phénomènes nerveux d'ordre paralytique, tels sont les points qui permettront de porter un diagnostic.

Diabète bronzé. — M. P. Marie considère comme une entité morbide autonome le diabète bronzé, qu'il rapprocherait plutôt du diabète pancréatique que du diabète sucré classique. Ce n'est pas, suivant lui, un épiphénomène, un accident, ni une terminaison du diabète vulgaire. La cachexie bronzée dans le diabète a été étudiée par R. Gonzalez Hernandez (Thèse de Montpellier, 1892), qui a, comme Letulle, fait découler sa pathogénie d'une altération initiale de l'hémoglobine du sang : celle-ci, dissoute sous l'influence d'une cause générale primitive, se trouve transformée en granulations pigmentaires par l'action particulière du protoplasma cellulaire des organes (particulièrement démontrée pour la cellule hépatique et pour la cellule musculaire cardiaque); puis il y a élimination exagérée et accumulation du pigment dans les organes par irritation et atrophie consécutive des cellules, élimination supplémentaire du pigment par la voie lymphatique, d'où à la fois irritation de ces voies lymphatiques avec production de la sclérose du tissu conjonctif interstitiel et surcharge pigmentaire de ces ganglions.

Marie compte 10 cas de diabète bronzé, y compris 2 cas douteux de Palma (Zwei Falle von Diabetes mellitus und Leben cirrhose, *Berl. Klin. Woch.*, 21 août 1893). Un douzième a été publié par M. Mossé (Congrès de Lyon, 1894).

C'est une maladie de l'âge adulte (les malades connus avaient de 37 à 61 ans), avec prédilection pour le sexe masculin, préparée peut-être par l'alcoolisme. Le début assez brusque, tantôt par le syndrome classique du diabète : sécheresse de la bouche et polydypsie, polyurie, polyphagie; tantôt par des troubles gastriques ou intestinaux (diarrhée); on l'a vu survenir après une bronchite prolongée. La polyurie oscille entre 3 et 6 litres. La glycosurie varie à la période d'état de 150 à 350 grammes par 24 heures, diminue graduellement dans les

périodes terminales (80, 60, 40 grammes), pour disparaître même dans les derniers jours (1).

On note un groupe de symptômes abdominaux : ballonnement du ventre ; ascite légère pendant les premières périodes, hypertrophie du foie qui est d'une dureté ligueuse, bien que sa sensibilité à la palpation soit exagérée. A peine une teinte subictérique des conjonctives ; urines couleur de bière, ne contenant pas de pigments biliaires. Développement augmenté, mais non excessif, des veines sous-cutanées abdominales ; dans quelques cas placards de lymphangite réticulaire sur le bas-ventre. Rate hypertrophiée, mais modérément. Amaigrissement rapide (de 55 livres en 6 mois, Brault et Galliard), asthénie rapide, œdème des membres inférieurs.

Enfin, pigmentation cutanée uniforme, mais à maxima sur la face, les extrémités et les organes génitaux, respectant les muqueuses, variant d'un bistre plus ou moins accusé à la teinte de la plombagine (exception faite pour les cas de Brault, Galliard et Letulle où a manqué la pigmentation cutanée).

Le tableau se complète par des symptômes d'origine nerveuse, insomnie, perte de la puissance génitale, absence des réflexes rotuliens. Durée de 5 mois à 2 ans (moyenne 11 mois 1/2), marche progressive, fébrile à la fin par tuberculose ou péritonite.

L'anatomie pathologique atteste l'aspect cirrhotique du foie, la bile incolore (Letulle, Marie), coloration ardoisée du péritoine, parfois granulations tuberculeuses et ascite ; hypertrophie scléreuse de la rate ; coloration rouillée des ganglions lymphatiques abdominaux ; pancréas sclérosé et couleur de rouille ; cœur petit, flasque.

Histologiquement, dépôt de grains de pigment ocre dans les interstices et même dans l'épaisseur des fibres du tissu conjonctif, dans les cellules hépatiques, le pancréas, le rein, les ganglions, dans les fibres musculaires du cœur sans qu'il y en ait entre elles.

Ce *pigment ocre* est *de nature ferrugineuse* : Lapicque a constaté que la rate contenait dans le cas de Marie 4,2 pour 1000 de fer au lieu de 1 pour 1000 ; le foie 11,5 pour 1000 au lieu de 0,4 ; les ganglions 18,5 pour 1000 (véritable minerai de fer), tandis qu'à l'état normal ils n'en présentent que des traces. Par suite de la putréfaction cadavérique les gaz sulfhydriques transforment ce pigment ocre en un sulfure de fer qui expliquerait la coloration noirâtre du péritoine et la coloration variable de la bile.

*Théories pathogéniques du diabète bronzé ou pigmentaire.* Hanot et Chauffard ont invoqué le trouble évolutif de la fonction chromatogénique du foie, fabriquant avec excès du pigment qui diffuse par voie embolique dans tout l'organisme. Mais, dit Letulle, les cellules hépatiques les plus pigmentées, loin d'être les plus actives, sont les cellules mortes : il y a plutôt emmagasinement qu'hypergenèse ; lui, il invoque la dégénération pigmentaire localisée à la fibre cardiaque en faveur de la réduction de l'hémoglobine *in situ*. Brault et Galliard admettent une théorie mixte : le pigment sanguin altéré ne peut être bien élaboré par des cellules hépatiques déjà altérées elles-mêmes ; il s'accumule dans le sang comme dans tous les organes.

On a essayé de dissocier diverses variétés de diabète sucré suivant la nature

(1) Richardière, *Union méd.*, 7 déc. 1895.

chimique du sucre éliminé par les urines (*glycosurie*, *pentosurie*, *lactosurie*, *lévulosurie*). On a notamment voulu décrire à part le *diabète lévulosurique* et M. Sekeyou (Contribution à l'étude du diabète lévulosurique et de son syndrome clinique, *Th. de Paris*, 1897) lui attribue les caractères suivants : au point de vue des troubles nerveux, prédominance des idées de déchéance et tendance au suicide, insomnie rebelle, impuissance permanente, coïncidant avec la réduction peu ou très intense de la liqueur cupro-potassique et des réactifs de Selivanoff et Nylander. Le pronostic de cette variété de diabète est relativement bénin ; il cède à un régime antidiabétique soutenu par les alcalins, l'arsenic, l'hydrothérapie.

## *COMA DIABÉTIQUE*

Au cours du diabète surviennent assez fréquemment des accidents nerveux spéciaux, auxquels leur marche aiguë et presque foudroyante, leur terminaison presque constamment fatale et une certaine ressemblance dans la période terminale, malgré d'assez nombreuses différences dans les symptômes et la marche, donnent un air de parenté; aussi les observateurs ont-ils à peu près tous accepté pour les désigner le nom de *coma diabétique* : on appelle également ce syndrome *coma acétonémique*, expression qui a peut-être l'inconvénient de paraître trancher la question pathogénique encore en suspens.

Sa fréquence est grande : 155 diabétiques sur 250 observés par Frerichs sont morts par le coma. On l'a observé assez souvent chez des enfants et des jeunes gens (Leroux, Buhl), le plus souvent de 20 à 40 ans, en général dans la phase d'amaigrissement et de cachexie du diabète, mais quelquefois dans un diabète de fraîche date et même comme symptôme initial (Cyr).

On doit craindre l'apparition des accidents comateux quand chez un diabétique le volume de l'urine émise quotidiennement diminue notablement, sans que le poids du sucre excrété diminue.

Le coma frappe en général des diabétiques à grande glycosurie; mais une glycosurie *très légère*, surtout chez un sujet très obèse, ou déjà affaibli par la tuberculose pulmonaire, ne met pas à l'abri des accidents foudroyants du coma diabétique (Lépine).

Les causes occasionnelles sont des fatigues musculaires et nerveuses excessives, un incident pathologique exerçant une action dépressive sur le système nerveux (diarrhée, colique hépatique, opération de la cataracte, hernie étranglée), un régime alimentaire carné exclusif (Jœnicke, Rosenfeld). On a accusé une alimentation insuffisante (F. Hirschfeld). Cet auteur pense que chez les sujets en état de d'inanition, chez les fébricitants et les cancéreux, l'acétonurie se développe exclusivement sous l'influence d'une alimentation trop pauvre en hydrocarbures ; elle se dissipe quand on leur fait manger des aliments végétaux en grande quantité et boire beaucoup de lait. Il ajoute que si le régime carné exclusif a pu être accusé de prédisposer au coma diabétique, bien que ce soit plutôt l'inverse qui ait lieu, c'est que, quand le régime carné exclusif ne suffit plus à compenser les déperditions de l'organisme, le malade se trouve placé dans les conditions d'une véritable inanition (*Deutsche medic. Wochensch.*, 1895). On a invoqué l'abus des opiacés (Taylor, Hilton-Fagge); Pavy incriminait même toute thérapeutique qui restreint la glycosurie dans le diabète grave, puisque,

suivant lui, si la tuberculose est l'aboutissant naturel du diabète grave non traité, l'acétonémie met fin au diabète traité.

Il ne faut pas confondre avec le coma diabétique tous les phénomènes comateux qui peuvent survenir chez un diabétique par hémorragie cérébrale, pneumonie, néphrite, traumatisme.

Encore, parmi les accidents décrits sous le nom de coma diabétique, y a-t-il lieu de distinguer au moins 2 groupes de faits; les uns ressortissent à un *collapsus cardiaque*, qui a été observé chez des individus dont le cœur était gras, — les autres portent le cachet d'une *auto-intoxication*, de quelque nature qu'on l'admette.

Le *collapsus diabétique* consiste dans l'apparition subite d'une sensation d'extrême faiblesse qui oblige le malade à s'aliter, pâle, la voix éteinte, avec le pouls filiforme et les battements du cœur de moins en moins perceptibles, sans aucune paralysie et avec la conservation de l'intelligence et de la réaction pupillaire; il y a abaissement thermique et accroissement continu de cet engourdissement général jusqu'à la mort, qui arrive au bout de 24 ou 48 heures. On ne note dans cet état ni dyspnée, ni odeur acétonique de l'haleine, ni odeur semblable des urines. C'est la défaillance du cœur qui constitue le pivot des autres accidents, et l'autopsie a montré que le myocarde des diabétiques qui succombent ainsi est en état de dégénérescence graisseuse. Ce n'est guère que chez des diabétiques obèses, ayant dépassé la quarantaine, que le collapsus s'observe (Dreschfeld).

Mais le véritable *coma diabétique* ou *acétonémique* revêt une apparence clinique toute différente : car, outre les symptômes nerveux et le coma final, il y a une odeur et des modifications spéciales de l'urine, une odeur de l'haleine également caractéristique, de la dyspnée et des troubles gastro-intestinaux.

Les accidents évoluent généralement en deux périodes : une d'invasion, une d'état.

A la PÉRIODE D'INVASION se rattachent les quatre ordres de symptômes suivants :

*Odeur de l'haleine* aigrelette, vaguement chloroformique, ou rappelant celle de certains alcools impurs du commerce, *sui generis*, quelquefois perceptible seulement près du malade, d'autres fois se répandant à distance et imprégnant l'atmosphère de la chambre, odeur qui peut précéder d'un certain temps le début des accidents.

*Odeur des urines* analogue, mais moins constante. Urines généralement émises en quantité moindre, contenant moins de sucre que dans les jours précédents, souvent albumineuses, n'ayant pas subi de modifications au point de vue de l'urée, mais prenant une coloration rouge vin de Porto par addition de quelques gouttes de perchlorure de fer (réaction de Gerhard).

*Dyspnée* très intense, croissante, avec un caractère spécial : l'inspiration est profonde, nécessitant une distension énergique de la cage thoracique par la mise en jeu de tous les muscles inspirateurs, suivie, après une courte pause en inspiration forcée, d'une expiration brève et gémissante; puis après une nouvelle pause, nouvelle inspiration violente; il y a en même temps de grands mouvements d'élévation et d'abaissement du larynx, et, chose remarquable, malgré cette gêne respiratoire qui impose tant d'efforts au malade comme assoiffé d'air, il n'est pas en orthopnée, il reste dans le décubitus dorsal. La respiration

peut n'être pas accélérée (16 à 18 par minute), elle peut atteindre à 30, 40 et plus, elle devient généralement plus lente et irrégulière à l'approche de la fin. Cette dyspnée spéciale ne s'accompagne d'aucun signe stéthoscopique, elle n'est pas le résultat d'une hématose imparfaite par altération des hématies, le spectroscope le prouve. C'est une dyspnée nerveuse toxique, qui se rapproche de la dyspnée urémique surtout, mais dans cette dernière on voit souvent le rythme respiratoire de Cheyne Stokes.

Le pouls reste régulier, tout en s'accélérant un peu. La température peut s'élever très légèrement et très passagèrement, mais d'ordinaire elle s'abaisse au contraire d'une façon graduelle.

Il y a des *troubles gastro-intestinaux* constants : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs, mais ils peuvent être peu marqués ou au contraire primer les troubles respiratoires. Les vomissements, dans certains cas, peuvent être incoercibles et la diarrhée revêtir le caractère cholériforme, éveillant l'idée d'une élimination de produits toxiques. La douleur peut être généralisée à tout l'abdomen, augmentée par la pression, accompagnée de météorisme et capable de faire songer à la péritonite, s'il y avait de la fièvre (*type péritonitique* de Jaccoud); elle peut être localisée à l'épigastre ou à l'hypochondre droit.

Les *troubles nerveux* consistent quelquefois en une courte période prémonitoire d'excitation, de gaieté exagérée, d'incohérence du langage ou d'agitation maniaque, mais toujours à un moment donné en une dépression profonde, une indifférence apathique, en une somnolence qui tourne rapidement au coma.

Les convulsions ont été observées chez des enfants par Leroux et Baginsky.

On a vu par exception la mort survenir dès cette première période, avant l'établissement du coma complet, par l'exagération même de la dyspnée (G. Sée) ou l'épuisement excessif (Potain).

La PÉRIODE D'ÉTAT, c'est le *coma* véritable, caractérisé par la perte de la connaissance, du mouvement, de la sensibilité.

Le diabétique est pâle, inerte dans le décubitus dorsal, les pupilles dilatées réagissant toutefois à la lumière, en résolution musculaire complète, les extrémités froides, avec une température abaissée souvent jusqu'à 35 degrés et quelquefois jusqu'à 32 degrés (Kussmaul). Les urines sont le plus souvent supprimées. La mort survient sans incident nouveau, presque insensiblement, dans un délai moyen de 36 heures, rarement moindre de 15 heures, exceptionnellement atteignant 4 jours.

Enfin on a décrit une forme beaucoup plus rare, où, sans dyspnée ni phénomènes abdominaux, les accidents débutent par la céphalalgie, le vertige, la sensation d'ivresse, la parole embarrassée et traînante et la titubation croissante, jusqu'à ce que le malade s'affaisse dans une somnolence à laquelle succède bientôt le coma final de la forme précédente. C'est la *forme vertigineuse* de Jaccoud. Dreschfeld l'appelle *forme alcoolique*, parce qu'il dit avoir trouvé dans les urines, en pareil cas, outre le sucre, une quantité notable d'alcool.

M. Lancereaux décrit, d'après le désordre fonctionnel prédominant, des formes musculaire, gastro-intestinale, dyspnéique, cardiaque et cérébrale ou comateuse [1].

M. Lecorché admet une forme d'acétonémie chronique : état prolongé d'accablement avec respiration pénible et suspirieuse, ventre douloureux et ballonné.

[1] Cliniques de la Pitié. *Union médicale*, 1890.

odeur acétonique de l'haleine, — et une forme intermittente, où les symptômes précédents apparaissent et disparaissent à plusieurs reprises dans le cours du diabète pour aboutir un beau jour au coma définitif.

Le pronostic du coma diabétique varie, suivant F. Hirschfeld (*loc. cit.*), d'après l'âge des sujets. Déjà Blau en 1885, ayant dressé une statistique de 86 cas ayant évolué fatalement avec une très grande rapidité, avait noté que 75 concernaient des sujets âgés de moins de 40 ans. Hirschfeld note que 5 sur 7 des cas mortels qu'il a suivis n'avaient pas dépassé cet âge : chez les sujets jeunes, éliminant de grandes quantités de sucre, la maladie évolue avec une rapidité manifeste, l'acétonurie est prononcée et va sans cesse en augmentant; chez les diabétiques avancés en âge, la maladie évolue avec bénignité et le coma diabétique ne survient qu'à la suite d'une gangrène ou d'une affection fébrile septique. Quand la quantité d'acétone éliminée en 24 heures dépasse 1 gramme, c'est d'un fâcheux augure, même chez les diabétiques dont l'état général est satisfaisant.

Les **lésions anatomiques** trouvées à l'autopsie des diabétiques morts dans le coma sont nombreuses, mais la plupart n'ont rien à voir avec la pathogénie de cet accident terminal. Elles ont été énumérées plus haut, à l'anatomie pathologique du diabète en général.

Il y a les lésions du système nerveux : anémie, congestion ou œdème, effets de la cause première du coma; d'autres qui peuvent coexister (hémorrhagie, ramollissement, thromboses, méningite), accumulation de glycose dans la substance cérébrale (Abeles).

Les lésions rénales sont très fréquentes : 52 fois sur 64 cas (Griesinger), 25 fois sur 27 (Dickinson), ce sont des lésions de mal de Bright ou les lésions spéciales dites d'Ebstein et d'Armanni-Ehrlich (Cf. page 482) qu'on peut trouver aussi dans le foie, le pancréas.

Nous avons dit qu'Albertoni et Pisenti avaient déterminé expérimentalement une néphrite acétonique.

Fichtner a décrit des lésions (nombreuses granulations noires siégeant surtout dans la portion basale des cellules de l'épithélium des tubes contournés) que Lépine a vérifiées dans plusieurs cas et qui contribuent à entraver l'élimination des substances toxiques (*Semaine médicale*, 5 mars, 1897).

La lésion du cœur, c'est la dégénérescence granulo-graisseuse, qui n'explique que le collapsus. L'état lipémique du sang avec embolies graisseuses des capillaires, constaté quelquefois, ne saurait expliquer non plus le coma. Le sang est notablement moins alcalin qu'à l'état normal; cette alcalinité était diminuée de moitié dans le cas de Roque, Devic et Hugounenq. Le sérum de ce sang possède une toxicité énorme en injections intra-veineuses au lapin. L'hyperglycémie des centres nerveux a paru une cause d'intoxication, tandis que leur déshydratation serait une cause très acceptable des troubles nerveux les plus graves; aussi M. Bouchard insiste-t-il sur le danger qu'il y a à priver de boissons les diabétiques.

La **pathogénie** du coma diabétique a été et est encore l'objet de discussions très compliquées. Vaughan Harley, de University College Hospital, a provoqué chez des chiens auxquels il injectait dans les veines 8 à 12 grammes de sucre par kilogramme et par heure, après ligature des uretères, des accidents nerveux éclatant au bout d'une douzaine de minutes et pouvant aller depuis l'assoupissement simple, avec incapacité de se tenir debout, jusqu'au coma mortel et dans

d'autres cas convulsions épileptiformes. Les accidents ne paraissent pas liés à la présence du sucre lui-même; car ils ne se montrent pas toujours au moment où le sang contient la plus grande partie du sucre, et s'aggravent souvent quand la quantité de sucre diminue. Les désordres nerveux doivent donc être attribués à l'un des corps dont la présence est constatée dans le sang après l'injection de sucre, acide lactique en excès, acétone, acide acéto-acétique, alcool. En outre la diminution notable de l'élimination d'acide carbonique constatée pendant des phénomènes comateux peut faire admettre que la rétention de ce gaz agit comme narcotique du système nerveux (*Brit. med. J.*, 1893).

Trois théories se sont succédé pour expliquer la nature de l'intoxication, qu'admettent à peu près tous les contemporains : elles ont cru trouver le corps du délit successivement dans l'acétone, dans l'acide acéto-acétique ou diacétique, dans l'acide β. oxybutyrique ou ses dérivés.

L'acétone, liquide incolore, d'odeur chloroformique, existe incontestablement dans l'urine de certains diabétiques ayant l'odeur chloroformique de l'haleine et de l'urine. Elle est formée dans l'organisme par la décomposition des substances albuminoïdes (Jaksch et Rosenfeld).

On la décèle par la réaction de Legal [1] : si, à l'urine diluée, on ajoute quelques gouttes d'une solution fraîche de nitro-prussiate de soude, puis une lessive de soude concentrée jusqu'à la réaction fortement alcaline, on voit apparaître une coloration pourpre qui passe bientôt au jaune; si on verse alors deux ou trois gouttes d'acide acétique concentré, de manière que l'eau ne se mêle pas au liquide, à la zone de contact apparaît une coloration qui est cramoisie ou pourpre foncé, suivant la proportion d'acétone, et tourne au brun vert par le repos prolongé.

On peut encore employer, comme Romme [2], le réactif de Chautard (solution de fuchsine à 0gr,25 pour 500 grammes, sur laquelle a passé un courant de gaz sulfureux), dont quelques gouttes déterminent une coloration violette dans tout liquide contenant de l'acétone.

Mais la réaction de Gerhard, coloration rouge Bordeaux ou Porto par le perchlorure de fer, ne caractérise point l'acétone, comme on l'a souvent dit; elle appartient à l'acide diacétique, corps voisin, mais aussi d'ailleurs à d'autres corps (composés cyaniques, acétates et formiates, acide salicylique, kairine, antipyrine, thalline, etc.).

L'*acétonurie*, d'après F. Hirschfeld (*Zeitschr f. Klin. med.*, XXXI, 3-4 et *Semaine médicale*, 20 mars 1897), est un symptôme physiologique en rapport avec la suppression plus ou moins complète des aliments hydrocarbonés. Dans le diabète léger avec ou sans complications cardiaques, pulmonaires, gastriques ou albuminurie, un sujet consommant 60 à 100 grammes d'hydrocarbures élimine par jour dans ses urines de 0,01 à 0,04 centigrammes d'acétone; cette proportion décuple en 4 ou 5 jours si on supprime les hydrocarbures; elle retombe au chiffre primitif dès qu'on reprend le régime antérieur.

Chez un diabétique plus atteint dont la glycosurie représente approximativement la moitié des substances hydrocarburées consommées, l'acétone éliminée en 24 heures atteint 0,05 à 0,10, augmente quand on supprime les hydrocarbures, et ne revient que lentement au chiffre primitif même après la restitution de ceux-ci. Chez le diabétique à glycosurie intense, l'adjonction d'hydrocarbures

(1) Legal, *Breslauer Arztiche Zeitschr.*, 1883.
(2) Romme, Thèse de Paris, 1888.

au régime ne fait diminuer que très lentement l'acétone urinaire; mais l'acétonurie décroît parallèlement à la glycosurie, si celle-ci vient à diminuer. Tant que l'organisme en bonne santé détruit et utilise les hydrocarbures, la production de l'acétone est empêchée et même, si cette substance existait déjà auparavant, elle est rapidement détruite; par contre dans le diabète, en particulier dans sa forme grave, l'organisme a non seulement perdu la faculté de s'assimiler les hydrocarbures, mais encore il est incapable de détruire entièrement l'acétone qui se forme dans l'intimité des tissus.

La *théorie de l'acétonémie et de l'acétonurie*, basée sur des constatations de Brand, Petters (1857), Kaullich (1860), Rupstein (1874), Berti (1874), fut définitivement présentée par Kussmaul, puis vulgarisée par MM. Lecorché, Bourneville et Teinturier, Kien, Foster, défendue encore par Penzold et de Gennes.

Mais un revirement se fit; cette théorie, rejetée par Leroux dès 1881, contestée par Dreyfous, fut battue fortement en brèche, en 1883, par Frerichs, puis successivement par Albertoni, de Nobel, Jaksch, Dreschfeld, Lépine, S. West.

Les objections faites à l'acétonémie par ces divers chercheurs sont ainsi résumées par M. Jaccoud : 1° l'acétonurie n'est pas constante dans le coma diabétique; 2° on peut l'observer chez les diabétiques non comateux; 3° elle est fréquente en dehors du diabète (pyrexies, états pathologiques divers); 4° même administrée à haute dose, l'acétone ne produit pas d'effets toxiques chez l'homme, bien qu'elle en produise chez certains animaux.

A vrai dire, les expériences de MM. André et Baylac sur le lapin (*Midi médical de Toulouse*) viendraient à l'appui de la théorie acétonémique du coma diabétique. L'acétone en inhalation produit chez l'animal une dyspnée formidable, la flaccidité des membres par résolution musculaire, l'anesthésie sans convulsions ni contractures. Après injection sous-cutanée, la dyspnée est moins intense; mais il se produit une paralysie constante du train postérieur, quelquefois du nystagmus; le coma, quand l'empoisonnement est à son summum. Il y a une excitation initiale rappelant l'ivresse chloroformique. L'acétone en inhalation paraît agir surtout en paralysant le bulbe; par voie hypodermique, ce poison agirait en outre sur le cerveau, la protubérance et la moelle.

Si on peut donc admettre avec Romme que l'acétone puisse, même chez l'homme, après avoir déterminé à la longue des lésions rénales, devenir une cause d'intoxication pour lui, il faut chercher une autre explication pathogénique pour les cas de coma dans lesquels il n'y a pas d'acétone dans les urines, et où les reins sont sains.

La deuxième théorie, ou *théorie de la diacéturie*, incrimine un *acide acétoacétique* ou *diacétique*, qui se décompose facilement en acétone, alcool et acide carbonique (Gerhard, Jaksch et Ceresole), ou en éther acétyl-acétique. Mais il ressort des expériences de J.-L. Prévost et Binet, de Brieger, que l'acide diacétique est peu toxique, et on peut objecter à la diacéturie caractérisée par la coloration rouge au contact du perchlorure de fer : 1° qu'elle n'existe pas dans tous les cas de coma; 2° qu'elle a été constatée en dehors du diabète dans les fièvres éruptives, typhoïde, la pneumonie, l'érysipèle, la tuberculose aiguë, la phthisie, la pérityphlite, le cancer de l'estomac; 3° qu'elle peut exister sans que l'on observe les signes spécifiques du coma diabétique; 4° que l'acide acétoacétique ne produit pas d'effets toxiques chez l'homme. — Une *opinion mixte*, défendue par Romme, est que l'acétone et l'acide diacétique peuvent coexister dans les urines : une partie de l'acide filtrerait à travers le rein, l'autre se

décomposerait dans le sang par diminution de l'alcalinité de celui-ci, pour donner de l'acétone (dans un cas d'Ebstein on a trouvé simultanément l'acétone dans l'air expiré et l'acide diacétique dans l'urine).

Enfin, la *théorie de l'intoxication acide* a surtout été discutée dans ces derniers temps. Elle a pour point de départ des recherches de Walter (1877), où se trouvent mis en lumière les faits suivants : l'introduction régulière d'un acide (phosphorique, salicylique ou chlorhydrique) dans l'organisme de certains animaux fait diminuer l'acide carbonique contenu dans le sang à l'état de carbonates et de bicarbonates; le lapin succombe si on lui injecte plus de 0gr,70 à 0gr, 80 d'acide par kilogramme; le chien, qui paraît avoir une certaine immunité contre les acides, la doit probablement à la propriété qu'il a de les neutraliser par une sécrétion abondante d'ammoniaque, qui apparaît en grande quantité dans son urine quand on lui injecte de petites doses d'acide.

L'ammoniaque existe dans l'urine de l'homme à l'état physiologique à la dose quotidienne de 0gr,60 (Heintz et Neubauer). Chez le diabétique, l'ammoniaque apparaît dans l'urine en quantité bien plus considérable (5 grammes, Hallerworden, Stadelman). Or, la quantité d'ammoniaque excrétée correspond à la quantité d'acide éliminé. Le premier acide trouvé dans les urines des diabétiques a été l'acide crotonique (Stadelman); mais c'est un produit de seconde formation, développé aux dépens de l'acide pseudo-oxybutyrique (Külz), homologue supérieur de l'acide lactique. L'*acide β.-oxybutyrique* donne naissance à l'acide crotonique par l'ébullition simple (Stadelman), par le chauffage avec l'acide sulfurique étendu (Külz, Minkowski, Deichmuller, Szymanski, Tollens). L'acide β.-oxybutyrique, qui a été trouvé non seulement dans l'urine, mais dans le sang d'un diabétique en état de coma (Hugounenq), peut, en s'oxydant, donner naissance à l'acide acéto-acétique, qui se décompose facilement à son tour en acétone et acide carbonique. La quantité d'acide β.-oxybutyrique fabriquée dans l'organisme de certains diabétiques a été évaluée à 90 grammes (Stadelman), 200 grammes (Külz). On a encore trouvé dans l'urine des diabétiques gravement atteints d'autres acides : formique, acétique, propionique, etc. La marche de l'intoxication acide serait la suivante : au début, l'acide en excès s'empare de l'ammoniaque pour former un sel neutre qui s'élimine par les urines. Mais si, à un moment donné, il n'y a plus assez d'ammoniaque pour saturer l'acide, celui-ci s'empare de la potasse et de la soude contenues dans les tissus, et la soustraction de ces bases, indispensables à l'organisme, est le signal des accidents.

Dans un cas de coma diabétique MM. Roque, Devic et Hugounenq (*Revue de médecine*, décembre 1892), ont constaté que le sang avait perdu la moitié de son alcalinité, que le sérum de ce sang était toxique au plus haut degré, mais que ramené à son alcalinité normale, il devenait trois fois moins toxique, tout en le restant encore autant que le sérum d'urémique. La diminution de l'alcalinité du sang n'est donc pas la seule cause de son hypertoxicité; c'est un facteur important; mais une part reste à la nature de l'acide. Dans le cas de MM. Roque, Devic et Hugounenq on ne trouva d'acide oxybutyrique, ni dans l'urine, ni dans le sang; on trouva un acide lévogyre comme lui, mais qu'on ne put déterminer exactement, faute d'une quantité suffisante de sang à analyser. Ces observateurs en ont conclu que le coma diabétique est le résultat d'une combustion incomplète du glycose, le résidu de cette combustion, au lieu d'être de l'acide carbonique et de l'eau comme à l'état normal, étant un acide (lactique, ou son homologue

supérieur l'acide oxybutyrique, ou l'acide diacétique, ou l'acétone, ou quelque autre encore inconnu) qui s'accumule dans le sang, en diminue l'alcalinité et de ce fait le rend déjà toxique, mais en outre agit par lui-même en tant que poison pour amener le développement de la toxémie.

« La diversité des opinions précédentes prouve, dit M. Lancereaux, que la condition pathogénique des accidents graves du diabète reste à déterminer; il peut se faire que, dans le diabète grave, il se produise, à côté de l'acétone et de ses dérivés, des principes beaucoup plus toxiques, qui, à cause de leur faible quantité ou de leur nature, aient échappé aux analyses. Un seul point paraît indiscutable, c'est que ces accidents sont le résultat d'une auto-intoxication. »

M. Lancereaux croit encore que « le mot acétonémie peut être conservé sans inconvénient, à la condition de servir à désigner l'ensemble des complications survenant dans le cours du diabète et reconnaissant pour cause la rétention dans l'économie de produits toxiques, quels qu'ils soient, de même que le mot urémie n'indique pas un empoisonnement par l'urée, mais par toutes les substances excrémentitielles de l'urine que le rein n'élimine plus ».

### *COMMENT MEURENT LES DIABÉTIQUES*

Il est rare et même exceptionnel qu'on meure directement du diabète : on meurt presque toujours d'une complication. Ce n'est guère que dans le diabète dit pancréatique que le patient succombe aux progrès du marasme et de la dénutrition.

Bon nombre de diabétiques succombent à des accidents nerveux affectant tantôt la forme du coma, tantôt celle du collapsus. La cause occasionnelle qui vient rompre un équilibre instable peut être tantôt un surmenage professionnel ou cérébral, tantôt un shock opératoire ou un traumatisme.

Un de mes maîtres, aliéniste éminent, écrivain fécond, professeur très écouté, avait toutes les allures d'un diabétique : obésité, grand appétit, soif habituelle. Pareil à tant de médecins, il négligeait absolument sa santé. A l'occasion d'une excoriation assez rebelle qu'il avait eue, un de ses confrères lui avait conseillé de faire rechercher le sucre dans ses urines; il n'en fit rien. Je n'ai jamais vu personne mettre autant de morceaux de sucre dans son verre d'eau, quand il faisait son cours. Après avoir éprouvé pendant quelques jours une sensation insolite de fatigue, il s'alite un soir avant son heure habituelle; le lendemain il s'aperçoit qu'il peut à peine remuer ses jambes dans son lit, sa parole est pâteuse, embarrassée, et il m'envoie chercher. Je le trouve somnolent, avec un facies hébété, une parésie très accentuée des quatre membres, une dyspnée sans aucun signe stéthoscopique. Je soupçonnais depuis assez longtemps son diabète; aussi mon premier soin fut-il de m'emparer du vase de nuit et d'en emporter le contenu chez le pharmacien le plus proche : le dosage décèle 400 grammes de sucre; vingt-quatre heures plus tard, cet homme excellent succombait sans secousse aux progrès continus du coma.

J'ai soigné pendant quelques années un diabétique qui professait le plus complet dédain pour mes recommandations; il me consultait, disait-il, « pour faire plaisir à sa famille ». J'avais découvert sa glycosurie par hasard : il était venu me parler d'une chute dans la rue, chute qu'il attribuait à la maladresse ou à la malveillance d'un cocher, mais qui était due principalement à une parésie

graduelle des membres inférieurs par névrite, car plusieurs fois il se laissa ainsi renverser sans autre inconvénient que quelque meurtrissure légère, après quoi il se relevait et rentrait chez lui avec résignation. Un beau jour, cependant, il resta sur le sol et dut être porté, d'abord à l'hôpital le plus proche, puis chez lui. Mon collègue Quénu, que j'avais appelé, ne constata que des contusions et quelques plaies insignifiantes du visage et des membres; il n'y avait ni fracture, ni luxation, ni phénomènes abdominaux. Le malade n'avait pas perdu connaissance, il avait eu seulement une évacuation involontaire de matières fécales. Mais certains symptômes me parurent alarmants : l'indifférence assez étrange du patient, qui ne paraissait point préoccupé des conséquences de sa chute malgré les visages soucieux de ses proches, le refroidissement du corps (température rectale : 35°,5) et surtout l'anurie. Malgré des injections sous-cutanées de sérum artificiel, la diurèse ne se rétablit point. Le pouls devint misérable, et quarante-huit heures après sa chute le malade s'éteignit doucement. C'est là du shock, du collapsus et non du coma diabétique.

J'ai observé un autre cas de collapsus chez un diabétique soumis à un traumatisme. Les urines ne furent point supprimées; le malade tomba dans un état soporeux avec résolution musculaire complète. Seulement, fait singulier, la glycosurie, qui avait été constatée quelques jours avant l'accident, cessa brusquement; on ne trouva plus de sucre dans les urines émises jusqu'à la mort.

Un pharmacien fort intelligent, qui occupait dans sa profession une des plus hautes situations, s'aperçut un jour, vers la trentaine, qu'il était diabétique. Analysant des urines diabétiques, il voulut examiner les siennes par comparaison comme type d'urine normale et fut désagréablement surpris d'y trouver du sucre en quantité assez importante. Il étudia la question du traitement du diabète et se convainquit de la nécessité de se créer un genre de vie spécial : il y réussit tellement bien qu'à soixante ans, quand je le connus, il était en parfaite santé, quoique toujours glycosurique. Il avait non seulement suivi les règles les plus sages pour l'hygiène physique, mais il insistait, dans les conversations fréquentes que nous avons eues ensemble, sur le soin avec lequel il avait fui les causes de perturbation morale; il évitait les occasions de surexcitation nerveuse et se dosait avec un égal soin l'émotion et le plaisir. Mais, s'il est possible de se montrer sobre en fait de plaisirs, quand on est homme on n'est jamais à l'abri du chagrin et un moment vint où le malheur atteignit mon client de cruelle façon. Dès lors je le vis faiblir; l'artériosclérose, relativement modérée, n'avait jusqu'alors troublé d'une manière appréciable ni le cœur ni le rein; survinrent peu à peu la dyspnée d'effort, l'albuminurie et l'œdème malléolaire; puis, une attaque d'influenza, et l'albuminurie, d'insignifiante qu'elle était, devint importante. Malgré le régime et des médications appropriées, la glycosurie et l'albuminurie ne rétrocédèrent pas. Cependant il est probable que les choses se seraient prolongées un certain temps encore lorsqu'une opération chirurgicale des plus légères intervint. Pendant l'attaque d'influenza il s'était produit une otite; une suppuration modérée de la caisse persistait malgré des soins attentifs, et le malade réclama une intervention plus radicale, qui fut exécutée par les spécialistes les plus autorisés, mais sur l'opportunité de laquelle je ne fus point consulté. Si on m'eût demandé mon avis, il eût été pour l'abstention. Le soir même, l'opéré tombait dans un état comateux, pour lequel je fus appelé dans la nuit, mais je ne pus que constater l'agonie.

Je ne veux pas conclure de ce fait qu'il n'est guère possible, comme on le

croyait avant l'ère de la chirurgie aseptique, d'entreprendre des opérations chez les diabétiques. Dans bien des cas on en opère avec succès aujourd'hui pour la cataracte; on a amputé chez les diabétiques des membres atteints de gangrène, drainé des phlegmons, incisé des anthrax. Mais il ne faut tenter que les opérations strictement nécessaires, car l'issue en est toujours incertaine.

Le foie, le rein, l'appareil circulatoire sont trois points faibles chez le diabétique.

Le premier de ces organes n'est probablement jamais sain dans le diabète; si bien que certains pathologistes ont fait pivoter toute la maladie autour de lui. Chez la plupart des diabétiques, le foie est augmenté de volume, soit par hyperhémie d'origine nerveuse, soit par hypertrophie des cellules qui travaillent avec suractivité.

Le diabétique polyphage soumet d'ailleurs son foie à un surmenage digestif et, pour peu qu'à la quantité excessive des aliments s'ajoute leur mauvaise qualité, notamment l'abus des boissons alcooliques, la sclérose, favorisée par l'état défectueux de tout le système artériel, évolue aisément. La cirrhose du foie est un des épiphénomènes du diabète, et au cours de celle-ci l'altération de la cellule hépatique aboutit parfois à l'insuffisance, à l'auto-intoxication et à son complexus bien connu, l'ictère grave secondaire.

Le rein est surmené par l'élimination incessante du sucre et des poisons qui se forment chez le diabétique par une désassimilation azotée imparfaite; il est le siège de la dégénérescence hyaline des cellules épithéliales, de l'infiltration glycogénique, décrites par Armanni et Erhlich, de la nécrose d'Ebstein et Straus. Aussi l'albuminurie est-elle fréquente chez les diabétiques et la terminaison par urémie n'est-elle pas insolite chez eux.

Les altérations de l'appareil circulatoire pivotent surtout autour de l'artérite. Les gangrènes par ischémie constituent une des menaces les plus graves pour les diabétiques. Les endocardites et les péricardites sont des causes de mort plus exceptionnelles. L'angine de poitrine a été vue quelquefois.

Quand l'insuffisante irrigation des tissus par suite de l'artérite a mis ceux-ci en infériorité nutritive, l'apport accidentel des agents infectieux vient faire éclater la complication redoutable, qui peut être, suivant les cas, le sphacèle d'un membre ou l'endopéricardite septique. Le diabétique, en effet, fournit un terrain de culture favorable à tous les microbes. Il doit se tenir sans cesse en garde contre les agressions infectieuses.

P. Ernst rencontra chez un diabétique le staphylococcus aureus, des bacilles du côlon, des saccharomycètes et l'aspergillus fumigatus (*Arch. f. path. anat.*, XXXII, 3).

Chez un chien rendu diabétique par l'extirpation du pancréas, Charrin et Gley ont vu se développer quatre infections distinctes : une kérato-conjonctivite due au staphylococcus albus, un phlegmon dans le foyer duquel vivait un bacille se rapprochant du bacillus coli, la tuberculose péritonéale avec le bacille de Koch et le staphylococcus aureus dans les lésions bacillaires suppurées (*Soc. de biol.*, 4 mars 1893).

L'infection tuberculeuse est une de celles qui menacent le plus le diabétique dans les grandes agglomérations humaines. Elle s'installe insidieusement et évolue en général avec rapidité. Il n'est pas rare que le sucre disparaisse des urines lorsque la tuberculose est en pleine évolution, principalement sous l'influence de la fièvre, qui active les oxydations.

J'ai soigné, à la Maison municipale de santé, un représentant de commerce dont l'histoire est assez caractéristique à ce point de vue. Fils d'un père diabétique et d'une mère obèse, ayant un frère obèse, il avait atteint lui-même le poids de 106 kilogrammes. Cet arthritique de race avait éprouvé pendant la guerre franco-allemande de poignantes émotions auxquelles il attribuait l'origine d'un diabète que lui révélèrent les taches blanchâtres produites par son urine sur son pantalon. Polydipsique, polyphage et polyurique, il a excrété pendant quinze ans 40 grammes de sucre par litre d'urine. Malheureusement pour lui, il n'étanchait pas sa soif avec des boissons inoffensives, et prenait quotidiennement jusqu'à vingt consommations alcooliques. Un beau jour son appétit disparut, son obésité tomba (en un mois il perdit 40 kilogrammes), ses jambes faiblirent, sa vue se troubla, sa puissance génitale — qui avait, paraît-il, résisté à quinze années de glycosurie — fut subitement abolie. Une petite toux sèche apparut; bientôt l'expectoration suivait, d'abord muco-purulente, puis franchement purulente et nummulaire. Quand il fut amené dans mon service, c'était un phtisique. Il n'avait plus ni polyurie, ni glycosurie. Il ne tarda pas à succomber. Sa tuberculose l'avait tué en cinq mois.

Si cette marche rapide est habituelle, je puis citer un cas où un diabétique arthritique fut tuberculeux pendant de longues années. Général quand je le vis pour la première fois, il avait eu une hémoptysie étant sous-lieutenant, avait été reconnu par hasard diabétique au cours d'une active existence, et, quoiqu'il ne se soignât que très irrégulièrement, n'avait jamais eu de forte glycosurie; de temps en temps il souffrait des atteintes de bronchites prolongées et de congestions pulmonaires dont la nature tuberculeuse avait été diagnostiquée; mais sans doute ses lésions se sclérosaient au fur et à mesure, et c'est à un âge relativement avancé qu'il a succombé. Pendant les derniers mois de sa vie, il n'y avait plus que des traces de sucre dans ses urines.

Le pneumocoque est aussi l'agent destructeur de certains diabétiques, chez lesquels la pneumonie peut évoluer avec des allures remarquablement insidieuses. J'ai vu un de mes clients, petit diabétique, très rapidement enlevé par une pneumonie pendant laquelle il toussait à peine et semblait n'avoir pas conscience de la dyspnée excessive que dénotaient le nombre et la violence de ses mouvements respiratoires. La pneumonie peut évoluer presque sans fièvre.

Le streptocoque et les staphylocoques emportent des diabétiques par des suppurations de toutes les régions où peuvent se produire des anthrax, des furoncles, des phlegmons. Chez une de mes clientes, au cours d'un érysipèle de la face des plus bénins, une parotidite suppurée se déclara; M. Hartmann eut beau drainer la parotide aussitôt et aussi complètement que possible, la malade n'en succomba pas moins en peu de jours dans un état d'adynamie profonde.

Cependant, quand la suppuration siège en des régions moins fâcheuses, plus accessibles, on peut obtenir de meilleurs résultats chez les diabétiques même fortement glycosuriques. J'ai soigné à la Maison Dubois une brave cuisinière diabétique et obèse chez laquelle, après une série de furoncles en divers points du corps, se forma à la région lombaire une masse anthracoïde volumineuse. Quand elle entra dans mon service, elle rendait 185 grammes de sucre par vingt-quatre heures; son anthrax avait déterminé des décollements étendus. Pendant plusieurs jours je la soumis à des pulvérisations phéniquées multipliées, en même temps que j'instituais une thérapeutique antiglycosurique (15 grammes de bicarbonate de soude par jour, et du sulfate de quinine (aux

doses décroissantes de $1^{gr},50$ d'abord, puis de 1 gramme et de $0^{gr},50$) associé à de l'extrait de valériane). Au bout de huit jours, la glycosurie étant encore de 140 grammes, je priai M. Tuffier d'intervenir localement : la masse anthracoïde fut largement incisée, les nombreux clapiers ouverts et nettoyés; on fit des pansements antiseptiques humides. J'eus la satisfaction de constater une amélioration rapide de cette vaste plaie. La glycosurie, traitée successivement par l'arséniate de soude et la strychnine, décrut si bien qu'au bout de six semaines la malade sortit après cicatrisation complète et n'excrétant plus que 20 grammes de sucre par jour.

Parmi les autres dangers qui menacent le diabétique, il en est encore contre lesquels on peut le prémunir : ainsi l'abus des boissons alcooliques et celui des médicaments. Une opinion trop généralement répandue parmi les gens du monde, c'est que le diabétique, ayant besoin de toniques, doit user largement de vin et même d'alcool; or, il n'est pas douteux que c'est là une pratique dangereuse. Le foie n'est peut-être jamais intact chez le diabétique; il est habituellement gros et disposé aux poussées congestives; la cirrhose est fréquente. L'usage libéral du vin ne peut être bon et l'alcool est détestable. Trop de diabétiques prennent ces vins médicamenteux, dont la mode règne d'une façon si fâcheuse; la réclame incessante qui se fait en faveur de ces associations complexes de médicaments réputés antidéperditeurs ou dynamophores finit par convaincre les malades de leur efficacité, et ils en prennent même sans nous consulter; les formules en sont innombrables et se réclament malheureusement de noms médicaux quelquefois. Un de mes clients, que j'avais exhorté à supprimer le verre de cognac dont il avait une ancienne habitude, crut m'être agréable en m'annonçant, à une visite ultérieure, qu'il avait substitué au pernicieux cognac un vin médicamenteux vendu sous un nom semblable au mien : je protestai avec énergie contre cette paternité qu'il m'attribuait indûment.

## *PATHOGÉNIE ET NATURE DU DIABÈTE*

### DIABÈTE EXPÉRIMENTAL

A. *Glycosuries expérimentales nerveuses.* — Depuis que Cl. Bernard, en 1849, a produit la glycosurie en piquant le quatrième ventricule au-dessous de l'origine des pneumogastriques, bien des expérimentateurs ont réussi à déterminer l'excrétion d'urines sucrées en traumatisant tel ou tel point du système nerveux. Ce phénomène a été obtenu par la section des couches optiques, des pédoncules cérébraux, de la protubérance, des pédoncules cérébelleux moyens et postérieurs, de la moelle au niveau de la deuxième vertèbre dorsale, des lésions isolées, mais étendues des cordons postérieurs ou antérieurs, même à la région dorsale, la section du nerf sciatique (Schiff), la section du bulbe avec respiration artificielle, la section du ganglion cervical supérieur du grand sympathique, celle des filets sympathiques qui se rendent dans le canal des apophyses transverses (Pavy), celle du ganglion cervical inférieur (Eckhard), celle du ganglion thoracique supérieur et l'extirpation de la gaine que l'anneau de Vieussens forme autour de l'artère sous-clavière (Cyon et Aladoff), l'ablation du plexus

solaire (Munck et Klebs), l'excitation du nerf dépresseur chez le lapin (Filehne).

Arthaud et Butte [1] ont cherché à élucider la pathogénie du diabète en produisant des névrites expérimentales du bout *périphérique* du pneumogastrique droit; ils ont déterminé de la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, avec des rémittences et des exacerbations, la glycosurie, l'albuminurie, l'azoturie, l'augmentation de poids, puis l'amaigrissement, bref un trouble profond de la nutrition qui aboutissait à la mort. Les altérations anatomiques du foie et des reins étaient identiques à celles qui ont été décrites chez les diabétiques. Dans d'autres expériences, ils ont produit la névrite du bout *central* du pneumogastrique droit et n'ont pas observé la glycosurie que Cl. Bernard avait produite par l'excitation électrique. Aubel [2] avait obtenu par l'irritation mécanique du bout périphérique du pneumogastrique une polyurie avec azoturie sans sucre, tandis que celle du bout central avait amené la glycosurie. MM. Lépine et Barral ont observé l'hyperglycémie chez le chien soumis à l'électrisation du bout périphérique des nerfs du pancréas.

Ces glycosuries nerveuses et expérimentales expliquent celles que la clinique nous révèle après les grands ébranlements nerveux, les chocs traumatiques, les secousses morales, les lésions traumatiques ou en foyer, les tumeurs des centres nerveux. Nagel (*Dissert.* Berlin, 1887) a vu deux cas de glycosurie persistante après une attaque apoplectique. Siebert (*Dissert.* Würzburg, 1889) a observé deux fois la glycosurie transitoire après accidents de chemin de fer, par contusion probable de la moelle. Presque tous les physiologistes ont admis que les irritations du système nerveux déterminent la glycosurie en amenant des dilatations vasculaires paralytiques ou actives, soit dans le foie, soit dans d'autres territoires vasculaires.

En tenant compte de l'expérience dans laquelle Vulpian a provoqué l'hyperhémie du foie en piquant le bulbe, Pavy et Schiff ont accepté que dans la glycosurie nerveuse il y a congestion du foie; mais le premier a pensé que la congestion produit la glycosurie en forçant la sortie du glycogène; le second a cru qu'elle agit en provoquant la formation du ferment. Toutefois, M. Bouchard objecte que « si la glycosurie nerveuse était le résultat de la congestion du foie, toute congestion hépatique devrait produire la glycosurie ». Or la clinique nous montre que la glycosurie fait défaut dans beaucoup de maladies où le foie est congestionné (hyperhémies consécutives aux cardiopathies et aux pneumopathies, ou primitives des pays chauds et des excès de table). M. Bouchard incline à penser que les lésions nerveuses peuvent provoquer la glycosurie en exerçant une action inhibitoire sur la nutrition générale.

Elles agissent peut-être aussi en inhibant la fonction glycogénique des cellules hépatiques.

Quoi qu'il en soit, on peut observer en clinique une glycosurie passagère, sous une influence nerveuse. M. Bouchard dit que la seule émotion due à la présence du médecin a pu faire apparaître la glycosurie chez certaines femmes pudiques; il en a eu la preuve une fois.

Luchsinger a constaté que la piqûre du plancher du quatrième ventricule ne produit pas de résultat si l'on opère sur des animaux dont le foie ne renferme pas de glycogène, animaux inanitiés, par exemple; l'effet de la piqûre est passager, si le foie ne contient qu'une petite quantité de glycogène.

(1) *Arch. de phys.*, 1er avril 1888.

(2) Thèse de Paris, 1887.

B. *Glycosuries expérimentales toxiques.* — Outre les glycosuries nerveuses, l'expérimentation a reproduit des *glycosuries toxiques* en administrant aux animaux des poisons auxquels la clinique toxicologique a fait reconnaître le pouvoir d'amener la glycosurie.

Le curare et l'oxyde de carbone (Bernard, Winogradoff, Salkowski, Schiff, etc.), le chloroforme (Eulenburg), la méthyldelphinine (Külz), le nitrite d'amyle (F.-A. Hoffmann), l'acide chlorhydrique (Naunyn), l'acide phosphorique (Pavy), la térébenthine (Almen), le sublimé (Rosenbach), le nitrate d'urane (Lecomte, Leveinstein, Eulenburg), la morphine (Eckhard), la strychnine (Langendorf), l'hydrate de chloral (Feltz et Ritter, Leveinstein), l'acide lactique ingéré en excès (Goltz), une solution de sucre de raisin préalablement fermentée en présence de la levure (Léo), ont ce pouvoir.

K. Saüer (*Archiv. f. die Gesammte Physiol.*, XLIX, 265) n'a pas obtenu la glycosurie curarique, sauf quand l'état général de l'animal était altéré, mais il avait fait ingérer le curare et le suc gastrique diminue l'activité du poison (Zuntz). Dastre admet que le diabète curarique n'est qu'une forme de la glycosurie asphyxique. O. Langendorf ne le croit pas (*Arch. f. Physiol.*, 1891).

L'extrait thyroïdien a provoqué la glycosurie dans un cas de M. Dale James (*Brit. med. J.*, 1894).

Par quel mécanisme agissent ces diverses substances chimiques? Tantôt, comme le curare, en supprimant la consommation fonctionnelle du sucre par les muscles dont il paralyse les nerfs moteurs [1], en agissant directement sur les cellules hépatiques [2] ou en ralentissant toutes les mutations nutritives, comme les corps à faible capacité calorifique et à faible pouvoir osmotique, chloroforme, chloral, alcool, éther (ces deux derniers injectés dans la veine porte amènent la glycosurie, Harley); ainsi agissent, en s'opposant à l'osmose et en ralentissant la consommation du sucre, les injections intraveineuses d'une solution de sel marin au centième (Bock et Hoffmann), de carbonate, d'acétate, de valérianate, de succinate de soude (Külz), de carbonate, de phosphate, d'hypophosphite de soude et de gomme arabique (Küntzel).

L'obstacle à la combustion du sucre peut être une diminution de l'alcalinité des humeurs, dans les glycosuries toxiques avec les acides chlorhydrique, phosphorique et lactique en excès.

L'altération des globules sanguins, qui perdent plus ou moins leur propriété de fixer l'oxygène et de le transporter aux cellules, explique les glycosuries produites par l'oxyde de carbone, l'ammoniaque (Harley), le nitrite d'amyle.

Des expériences toutes récentes ont été encore faites sur la glycosurie expérimentale avec la phloridzine; elles contribuent à serrer de plus près la réalisation du diabète expérimental.

La *phloridzine* est un glucoside avec lequel V. Mering [3] a montré qu'on pouvait obtenir une glycosurie énergique et aussi durable qu'on veut. Chez les animaux les injections sous-cutanées de phloridzine amènent une glycosurie

[1] Le diabète expérimental curarique (O. Langendorf, *Arch. f. Physiol.*, p. 158, 1887) peut se produire même après l'extirpation du foie des grenouilles, et les muscles contiennent encore du glycogène.

[2] Langendorf n'a pu obtenir de diabète artificiel par la strychnine que chez les grenouilles dont le foie était riche en glycogène; après la cessation du diabète, le foie de ces grenouilles ne contenait presque plus de glycogène, tandis que celui des témoins en était surchargé. *Du Bois Raymond's Archiv. f. physiol.*, 1886.

[3] *Zeitschr. f. Klin. med.*, XIV, p. 485, et XVI, p. 431-447.

intense, mais moins durable que celle qui résulte de l'administration par l'estomac. La glycosurie est déterminée sans qu'il y ait glycémie. Elle a été obtenue chez des animaux entièrement privés d'hydrocarbures et chez d'autres en inanition depuis 18 jours. On a observé plusieurs fois dans ces conditions des troubles généraux analogues au coma diabétique. Il se forme de grandes quantités d'acétone et d'acide oxybutyrique. Chez l'homme, l'administration de la phloridzine provoque une glycosurie qu'on peut prolonger fort longtemps sans trouble de l'état général; on a attiré l'attention des médecins militaires sur la possibilité de simuler le diabète par ce moyen. Chez la grenouille elle produit le diabète même après l'extirpation du foie.

M. Moritz et W. Prausnitz [1] ont étudié les effets de ce diabète expérimental. L'élimination du sucre commence environ 5 heures après l'ingestion de la phloridzine, s'accroît rapidement et cesse de même 36 heures environ après. La quantité de sucre éliminée par l'urine varie entre 6 et 13,5 pour 100. En continuant à faire ingérer la phloridzine on maintient les animaux dans un état comparable à celui des diabétiques graves, puisque la glycosurie persiste même à l'état de jeûne et quelle que soit l'alimentation; elle est plus considérable avec le régime gras qu'avec les hydrates de carbone et la viande. La destruction de l'albumine des tissus est considérable en cas de jeûne; elle est beaucoup moindre si l'on donne exclusivement les graisses ou les hydrates de carbone; il n'y a pas de perte en azote si on donne un régime azoté abondant. La phloridzine n'exerce pas d'action sur la température du corps. La glycosurie phloridzinique est due, suivant M. Lépine, dont nous exposerons plus loin la théorie pathogénique basée sur la diminution du pouvoir glycolytique du sang, non à la diminution de la glycolyse, mais à l'exagération de la production du sucre.

Dans le diabète phloridzinique il n'y a pas d'hyperglycémie (Von Mering, Chauveau et Kauffmann, Zuntz), ou il peut arriver que l'hyperglycémie soit faible et la glycosurie considérable (Hédon). Pourtant Coolen a trouvé la glycémie dans ses expériences (*Arch. of pharmaco-dynamy*, I, 4).

Il n'y a pas d'augmentation de l'activité glycogénique du foie ni des autres tissus. On rencontre dans le diabète phloridzinique chez le chien des lésions analogues à celles que le diabète produit chez l'homme (dégénérescence d'Ebstein par élimination de l'acétone, dégénérescence hyaline), et les altérations des glomérules et des tubuli expliquent qu'on rencontre l'albuminurie (Trambusti et Nesti, *Lo Sperimentale*, 1893).

Hofmeister a constaté chez des chiens en inanition que la faculté d'assimilation des hydrates de carbone est très diminuée. Kolisch a obtenu chez l'animal une glycosurie alimentaire en liant un nombre plus ou moins grand de rameaux des artères mésentériques et en administrant ensuite du sucre et, comme il n'a constaté en pareil cas ni nécrose de la muqueuse, ni lésion du pancréas, il n'y voit que le résultat d'un trouble fonctionnel de l'assimilation (*Centrabl. f. Klin. med.*, n° 33, 1892).

La piqûre diabétique ne produit pas son effet chez les animaux dépancréatisés. Le diabète phloridzinique se montre encore après l'extirpation du foie chez les oiseaux (W. Marcuse, *Arch. f. Physiol.*, 1894).

P. A. Sevene (*Journal of Physiology*, XVII, p. 259) pense que le diabète phloridzinique témoigne plus d'une décomposition des protéides que d'une simple

[1] *Zeitschrift für Biologie*, XXVII, p. 81.

élimination du sucre par les reins. Le sang veineux du rein contient alors plus de sucre que l'artériel, le tissu du rein est plus riche en sucre.

N. Zuntz (*Arch. f. Physiol.*, 1895) rappelle qu'on a attribué la glycosurie phloridzinique à ce que les cellules des canalicules urinifères acquièrent dans ce cas une affinité plus grande pour le sucre du sang.

La question qui a le plus passionné les physiologistes voués à l'étude du diabète expérimental est la possibilité d'obtenir par l'*extirpation du pancréas* une glycosurie durable, un véritable diabète. Pour éviter les redites, nous allons exposer plus loin, en même temps que la théorie pancréatique du diabète à laquelle elles servent de base, les expériences de Mering et Minkowski, de Lépine, Hédon, qui lui sont favorables, ainsi que celles de leurs contradicteurs (p. 535).

L'organisme pourrait fournir du sucre sans l'intermédiaire du glycogène. M. Quinquaud [1] a constaté que des chiens en état d'inanition et dont le foie ne contenait plus de glycogène ont continué à fabriquer après hémorrhagie de grandes quantités de glucose. Il pense que la glycémie peut dériver d'un double processus, l'un glycogénique, l'autre directement protoplasmique. Il a constaté par des méthodes assez précises que l'organisme élimine à l'état normal par les urines 0gr,20 à 0gr,50 en 24 heures d'une substance fermentescible et réductrice.

Théories du diabète. — En 1880, M. Bouchard disait qu'il connaissait au moins vingt-sept théories du diabète; plusieurs autres se sont produites depuis. Mais on peut toujours les grouper, comme il a proposé de le faire, autour de six conceptions principales qui sont : I. Troubles des organes digestifs (en y comprenant le pancréas, envisagé dans sa double fonction); II. Défaut de fixation par le foie du sucre alimentaire; III. Exagération la glycogénie de hépatique; IV. Glycogénie musculaire; V. Vice de la désassimilation des tissus; VI. Utilisation insuffisante du sucre.

I. F. Dickinson pensait que le diabète peut résulter d'une *ingestion exagérée de sucre et de féculents*. Mais l'expérimentation a prouvé que tant que le foie n'est pas troublé fonctionnellement et tant que le tube digestif est normal, l'abus alimentaire du sucre et des fécules ne produit même pas la glycosurie transitoire.

Rollo le premier émit l'opinion que la *mauvaise élaboration des aliments par un tube digestif malade* fournissait au sang une quantité excessive de sucre.

C'était aussi la première pensée de Bouchardat (1846), que les troubles digestifs favorisent la transformation trop rapide des féculents en sucre, ou ralentissent la transformation du sucre en acide lactique. Plus tard, il comprit que cette conception était insuffisante pour expliquer tous les cas de diabète; il admit deux autres catégories de cas : ceux où les aliments azotés pourraient se transformer en sucre, et ceux où le diabète aurait une origine hépatique. L'historien ne doit donc pas lier indissolublement le nom de Bouchardat à la théorie dite gastro-intestinale qui est abandonnée aujourd'hui.

A propos du tube digestif, nous pouvons placer ici l'exposé des théories pathogéniques qui attribuent une certaine espèce de diabète à une *maladie du pancréas*, bien qu'en réalité le pancréas ne soit pas envisagé en ce cas dans ses

[1] *R. C. Soc. Biologie*, 13 avril et 18 mai 1889.

fonctions digestives, mais en tant que glande vasculaire sanguine. Il y a longtemps qu'on a constaté à l'autopsie de certains diabétiques des altérations du pancréas (atrophie ou dégénérescence graisseuse des cellules, avec ou sans sclérose du tissu conjonctif, avec ou sans formation de calculs dans les canaux excréteurs). Bouchardat supposait que le pancréas devait être fréquemment altéré, quoiqu'on ne connût alors que les faits de Cowley, Elliotson, Bright. Depuis cette époque Griesinger, Hartsen, Fles, Recklinghausen, Frerichs, Klebs, Hartrack, Kün, Schaper, Cantani, Silver, Friedreich, Haas, Lecorché, Lancereaux surtout, G. Bouisson [1], ont apporté des observations qui démontrent que les altérations du pancréas ne sont pas rares chez les diabétiques. D'après le relevé de Seegen, sur 30 observations, le pancréas était 13 fois malade. On fut donc amené à penser que, dans les cas où existe une altération du pancréas, elle est plutôt la cause que la conséquence du diabète. L'honneur revient à M. Lancereaux d'avoir montré que les cas dans lesquels l'autopsie a révélé la lésion du pancréas s'étaient comportés cliniquement d'une manière toute spéciale; il s'agit toujours de diabètes graves, avec consomption rapide. A la suite des recherches de M. Lancereaux, l'existence d'une catégorie particulière, le diabète maigre ou pancréatique, a été admise. Lancereaux reconnaît trois types distincts : le diabète *nerveux* celui qu'a étudié surtout Cl. Bernard; le diabète *maigre*, qu'il rattache aux lésions du pancréas, avec un début brusque, avec amaigrissement rapide, des symptômes très accusés, amenant la mort en 2 ou 3 ans; le diabète *gras* ou *arthritique*, héréditaire, lié en général à l'obésité, permettant 20, 30, 40 ans d'existence et amélioré par le régime, l'exercice, l'hydrothérapie.

Mais, par quel mécanisme l'annihilation des fonctions du pancréas produit-elle le diabète? — Plusieurs explications ont été proposées.

Popper dit qu'à l'état normal les acides gras résultant du dédoublement intestinal des graisses sous l'influence du suc pancréatique s'unissent à des dérivés du glycogène pour former des sels biliaires et l'acide cholalique; si le pancréas ne sécrète plus, le glycogène se trouve transformé en sucre et la glycémie est constituée.

M. Bouchard avait supposé que le pancréas malade, au lieu de contribuer comme à l'état normal à transformer en sucre les aliments amylacés, ne peut plus produire qu'un sucre mal élaboré, impropre à être fixé dans le foie ou utilisé par les tissus.

Il a pensé encore que l'inanition, résultant de l'élaboration incomplète des aliments azotés, quand le pancréas est malade, pourrait vicier les éléments anatomiques et ne plus leur permettre de consommer le sucre, qui s'accumulerait dès lors dans le sang.

Il a émis enfin l'hypothèse que, dans les cas où l'excrétion du pancréas se trouve interrompue par un calcul ou une tumeur comprimant le canal excréteur, la résorption par le sang d'un ferment accumulé dans l'organe et l'arrivée de ce ferment dans le foie activeraient la transformation du glycogène en sucre.

La théorie pancréatique du diabète, qui repose au point de vue clinique sur les observations des auteurs énumérés plus haut, a trouvé un appui dans les faits expérimentaux publiés en juin 1889, au 62e Congrès des médecins alle-

[1] *Bull. de la Société anat.*, janv. 1890.

-mands à Heidelberg, par MM. Minkowski et V. Mering, qui à diverses reprises ont fait connaître depuis des résultats confirmatifs [1]. Minkowski et Mering ont réussi à produire, par l'ablation du pancréas, non pas seulement une glycosurie transitoire, déjà obtenue par divers physiologistes, mais un véritable diabète, incurable, accompagné de phénomènes identiques aux symptômes du diabète humain, et conduisant fatalement les animaux à la mort. Leurs conclusions peuvent se résumer ainsi : l'ablation totale du pancréas chez le chien produit sans exception un diabète durable. La glycosurie, qui apparaît dès les premières heures après l'opération, atteint son maximum deux ou trois jours après. Le diabète ne se produit pas, si on laisse plus du dixième du volume total du pancréas et même un douzième (Shabad *in Wratch*, 1892); il n'est pas non plus provoqué par la simple ligature des conduits excréteurs du pancréas.

En greffant des fragments de pancréas à des chiens, on peut leur enlever le reste de leur propre pancréas sans qu'ils deviennent diabétiques, mais le diabète apparaît si on enlève la greffe ou si on lie ses vaisseaux (Minkowski, *Berlin. Med. Woch.*, 9 mai 1892) — Hédon (*Soc. de biol.*, juillet et octobre 1892).

Les résultats de Mering et Minkowski ont été confirmés par M. Lépine [2], et par M. Hédon.

M. Lépine a construit une théorie complète sur la propriété qu'aurait le sang normal de détruire constamment la glycose par l'action d'un ferment issu du pancréas : cette propriété, qu'il a appelée *pouvoir glycolytique* [3], serait constamment diminuée dans le diabète et même dans toutes les hyperglycémies et glycosuries transitoires. Ce pouvoir glycolytique serait le résultat du passage dans le sang de ce ferment pancréatique.

Les arguments de M. Lépine sont les suivants : quand, à l'exemple de Mering et Minkowski, il a enlevé le pancréas complètement, il a constaté dans plus de 40 expériences que le sucre apparaissait dans l'urine 8 heures après et quelquefois même plus tôt; ce résultat est dû à la suppression d'une fonction spéciale jusqu'ici inconnue du pancréas [4]. La nature de cette fonction peut être déduite de ce fait que, chez le chien en digestion, la lymphe du canal thoracique et le sang de la veine porte sont doués d'un pouvoir glycolytique considérable que ne possèdent pas, à beaucoup près, le sang de la veine splénique et le sang artériel ou le sang veineux en général.

M. Lépine invoque aussi les recherches histologiques de M. Renaut [5] sur la structure du pancréas; d'après le professeur lyonnais, cet organe diffère des glandes salivaires en ce que les cellules sont ordonnées par rapport aux vaisseaux et non par rapport aux conduits excréteurs, disposition anatomique qui expliquerait d'une matière satisfaisante comment le pancréas peut remplir en partie le rôle de glande vasculaire sanguine, c'est-à-dire de glande susceptible de verser dans le sang une partie de ses produits d'élaboration.

M. Laguesse (de Lille) considère comme agents de la sécrétion interne du pancréas les îlots de Langerhans ou îlots endocrines, ou pseudo-follicules du pancréas, qui représentent la partie persistante et sans cesse renouvelée de la glande embryonnaire, formée, avant l'apparition des acini, de cordons cellulaires

(1) *Berliner Klin. Wochenschr.*, 28 févr. 1890.
(2) *Lyon médical*, 29 mai 1889, déc. 1889 et 19 janv. 1890.
(3) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 8 avril 1890; 25 juin 1890. — Thèse de M. Barral, Lyon, 1890. — Lépine et Barral. *Acad. des sciences*, 19 janv. 1891.
(4) Lépine, *Lyon médical*, déc. 1889.
(5) Essai d'une nomenclature méthodique des glandes. *Arch. de Physiol.*, 1881.

ou anastomosés et ne possédant qu'une sécrétion interne (*Soc. de biol.*, 26 octobre 1895).

M. Lépine se déclare porté à *supposer* que l'activité de la cellule pancréatique pourrait être bipolaire et qu'à chacun des pôles pourrait être dévolue une fonction différente; par son extrémité interne, elle verserait dans les canalicules excréteurs le suc pancréatique avec son triple ferment depuis longtemps connu, et par sa base ou extrémité externe en rapport avec les vaisseaux, elle transmettrait au sang veineux et à la lymphe le ferment glycolytique. Ce ferment ne peut être, suivant M. Lépine, qu'un ferment soluble. On ne peut considérer le pouvoir glycolytique comme une *propriété vitale* de l'albumine du sang, ainsi que l'a pensé M. Arnaud; car une propriété vitale ne peut se transporter. Or le pouvoir glycolytique passe du pancréas au sang, et du sang il peut être transporté à de l'eau salée avec laquelle on a lavé les globules, après avoir séparé ceux-ci du plasma par centrifugation. Tandis que le sucre est dans le plasma, le ferment glycolytique, ajoute M. Lépine, est contenu dans les globules, et plus spécialement dans les globules blancs, puisque le pouvoir glycolytique existe dans le chyle qui ne renferme presque pas de globules rouges et puisqu'après la centrifugation ce sont les portions les plus riches en globules blancs qui possèdent au plus haut degré le pouvoir glycolytique. M. Lépine admet d'ailleurs que les tissus, les muscles notamment, peuvent détruire par eux-mêmes la glycose; mais des expériences fort nombreuses de circulation artificielle lui font penser que les tissus détruisent plus de sucre quand le sang qui les irrigue est riche en ferment glycolytique, celui-ci jouant, comme les ferments solubles jusqu'ici connus, le même rôle que jouent, dans les combinaisons chimiques, la chaleur, l'électricité, etc. Le pancréas ne peut être, ajoute M. Lépine, la source exclusive du ferment glycolytique, puisque, après son ablation, le sang possède encore un certain pouvoir glycolytique; certaines glandes intestinales pourraient avoir une action accessoire ou vicariante, mais le rôle du pancréas est prédominant (¹).

Il y a eu des opinions dissidentes :

M. N. de Dominicis (²) n'avait d'abord pas obtenu des résultats absolument conformes. Il n'a vu le diabète apparaître que dans quelques cas d'ablation totale du pancréas, et seulement 20 à 30 jours après l'opération; ce diabète avait d'ailleurs les allures du diabète de l'homme. Dans un travail ultérieur (³) il confirme que l'ablation totale du pancréas produit constamment des troubles de la nutrition profonds (polyphagie, polydipsie, polyurie, amaigrissement, lésions cutanées, chute des poils); mais la glycosurie est inconstante, ayant manqué

(¹) La pathogénie du diabète. *Revue scientifique*, 28 févr. 1891. — Consulter aussi sur la question : E. Hédon, Extirpation du pancréas. Diabète sucré expérimental. *Arch. de méd. expér.*, janv. 1891. — Sur les phénomènes consécutifs à l'altération du pancréas déterminée expérimentalement par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung. *Acad. des Sc.*, 6 avril 1891. — Sur la production de la glycosurie et de l'azoturie après l'extirpation totale du pancréas. *Acad. des Sc.*, 4 mai 1891, et *Soc. de biol.*, *passim*, 1892. — E. Gley, Sur les troubles consécutifs à la destruction du pancréas. *Acad. des Sc.*, 1891. — Effets de la destruction lente du pancréas. *Soc. de biol.*, nov. 1892. — Lancereaux et Thiroloix, Ablation presque complète du pancréas. Diabète. *Bull. Acad. de méd.*, 29 sept. 1891. — Thiroloix, Le diabète pancréatique. Thèse de Paris, 1892. — Effets de la suppression lente du pancréas. Rôle des glandes du duodénum. *Mém. de la Soc. de biol.*, oct. 1892. — Note sur la physiologie du pancréas. *Arch. de phys.*, oct. 1892. — Greffe pancréatique. *Soc. de biol.*, déc. 1892.

(²) *Giorn. intern. de sc. med.*, 1889, p. 801.

(³) Ancora sul diabete pancreatico. *Giorn. intern. de sc. med.*, 1891; *Arch. de méd. expérim.*, V. 4, Sur la pathogénie du diabète.

13 fois sur 34 animaux, privés de pancréas. Il attribue les phénomènes à la vicieuse évolution digestive que cause le défaut du suc pancréatique dans l'intestin.

M. Rémond (de Metz) a publié des expériences faites avec M. Marinesco et Chaput, en juillet 1889 et hiver 1890, qui ne sont pas en accord complet avec celles de Mering et Minkowsky, Lépine et Hédon. D'après M. Rémond, l'ablation totale du pancréas peut produire le diabète immédiatement, mais celui-ci peut manquer, au moins pendant les 3 jours qui suivent l'opération. L'ablation partielle du pancréas peut aussi produire le diabète, mais non pas constamment. Il en est de même de la ligature des canaux pancréatiques. Le diabète peut faire défaut, si on vient à enlever un pancréas préalablement sclérosé par la ligature de ses canaux, qui entraîne à la longue une cachexie mortelle, avec alopécie, déjà signalée par Cl. Bernard. M. Rémond conclut que les faits de Minkowski et Mering ne peuvent être érigés en loi. Il rejette d'une manière formelle, en s'appuyant sur ses expériences, l'interprétation de M. Lépine. Celui-ci, nous l'avons dit, pense que le pancréas produit à l'état normal un ferment qui, résorbé par le sang, irait soit contribuer à la destruction de la glycose, soit participer à l'élaboration parfaite de la matière glycogène. Avec Musculus, Mering, il faudrait admettre alors que la transformation du glycogène en glycose se fait en plusieurs temps, transformation en maltose, en ptyalose, et que c'est le ferment pancréatique qui provoque la transformation définitive. Quand le pancréas est enlevé, le glycogène imparfaitement transformé ne fournit plus qu'un sucre impropre à la combustion et qui ne peut que s'éliminer par le rein. A l'appui de sa théorie, M. Lépine a cité une expérience dans laquelle le sang de deux chiens à jeun depuis 60 heures est abandonné en présence d'une même quantité d'empois d'amidon; l'un de ces chiens était sain, l'autre avait subi l'extirpation du pancréas. Le sang du second transforme six fois moins de sucre que celui du premier pendant le même temps. Mais, s'il suffit que les ferments sécrétés par le pancréas ne soient plus résorbés par le sang pour que le glycogène cesse de s'y transformer en sucre oxydable, quand la glande a été totalement détruite par la sclérose, comment se fait-il que le diabète n'apparaisse pas? dit M. Rémond. D'autre part, la ligature des conduits pancréatiques, qui ne s'oppose pas à la résorption des ferments pancréatiques par le sang, ne devrait pas être suivie de diabète, et pourtant M. Rémond a vu cette ligature amener le diabète. La conclusion de celui-ci est que, si les lésions pancréatiques et le diabète s'associent fréquemment, ces deux ordres de faits peuvent exister l'un sans l'autre.

Ajoutons que l'opinion de M. Lépine sur la cause de la disparition du sucre dans le sang a été contredite par M. Arthus, pour qui la glycolyse est un phénomène de fermentation chimique. Le ferment glycolytique ne préexiste pas dans le sang circulant; il se forme dans le sang en dehors des vaisseaux aux dépens des éléments figurés autres que les globules rouges. Le ferment glycolytique présente une parenté évidente avec le fibriniferment. La glycolyse, comme la coagulation du sang, est un phénomène cadavérique (1).

M. Gley a dit aussi que l'opinion de M. Lépine n'est qu'une hypothèse que les faits démentent (*Société de biologie*, 18 avril 1891).

On peut encore citer la double hypothèse de Klebs : l'inflammation du

(1) M. Arthus, Sur le ferment glycolytique. *Soc. de biol.*, 8 mai 1894.

pancréas envahirait le plexus cœliaque et les troubles des cellules ganglionnaires provoqueraient le diabète, à moins que le plexus cœliaque primitivement lésé ne produise à la fois le diabète et des troubles circulatoires des branches de l'artère cœliaque aboutissant à l'atrophie du pancréas.

L'extirpation du pancréas n'empêche pas la piqûre du bulbe de produire son effet habituel. Il en est de même de l'action de la phloridzine (Minkowski et Hédon (*Soc. de biol.*, 1894).

Gley et Charrin rapprochent le diabète expérimental et celui de l'homme au point de vue de la clinique, des lésions du foie, du rein, de l'intestin et de la fréquence des infections (*Soc. de biol.*, 1895).

L'indépendance physiologique des ferments nombreux du pancréas est prouvée pour deux d'entre eux par Dastre, qui a obtenu par macération rapide une solution riche en ferment amylolytique, indigente en ferment protéolytique, tandis que la seconde macération extrait des sucs riches en trypsine, pauvres en ferment amylolytique. Sous l'influence du jeûne, le ferment amylolytique disparaît, le protéolytique subsiste (*Soc. de biol.*, 1895).

Thiroloix, considérant les faits nombreux de sclérose pancréatique totale sans diabète maigre et de diabète maigre sans lésions du pancréas, et la possibilité de provoquer par les injections l'atrophie totale du pancréas sans glycosurie, tandis que les lésions destructives profondes qui intéressent les plexus nerveux inclus dans la glande ou voisins d'elle (section, ablation partielle ou presque totale) amènent communément le diabète maigre, pense que la cause première de celui-ci est l'altération des éléments nerveux et du plexus solaire retentissant sur le système nerveux périphérique et central pour troubler secondairement la nutrition de tout l'organisme.

Le diabète pancréatique serait produit par les lésions du plexus hépatique entraînant l'hyperémie vaso-paralytique du foie et la sécrétion exagérée de sucre (Cavazzani frères, *Arch. ital. de biol.* XVIII).

Deux théories invoquent la *malformation du sucre* pour expliquer la glycosurie. Cantani, en 1865, à la suite d'analyses du sang pris par la saignée chez des diabétiques, a émis l'opinion que le sucre diabétique est un sucre spécial, qui diffère du sucre normal du sang parce qu'il ne dévie pas à droite la lumière polarisée. Ce sucre, mal élaboré, ne se perfectionne et ne se transforme en glycose qu'en traversant le rein, mais dans le sang il est peu oxydable et l'oxygène qui n'est plus utilisé pour le brûler s'en va détruire les graisses et les albumines. En 1872 et 1873, Cantani, à la suite de nouvelles analyses du sang avec Paladino, a affirmé de nouveau sa théorie. Ce n'est d'ailleurs qu'en 1875 que le pouvoir dextrogyre du sucre du sang de l'homme a été démontré par Ewald. M. Bouchard a fait remarquer que, dans les recherches sur le pouvoir polariseur du sucre du sang, il faut tenir compte de ce qu'on peut rencontrer dans le sang la lévulose qui dévie à gauche et la glycose qui dévie à droite; leur mélange, dans certaines proportions, ne peut-il être sans action sur la lumière polarisée? D'ailleurs, en 1877, Külz, ayant repris les expériences de Cantani et Paladino, a trouvé 4 fois sur 4 cas le sucre du sang dextrogyre chez les diabétiques. Foster, qui a admis plusieurs catégories de diabète, en attribuait une à la mauvaise préparation du sucre.

II. Foster a aussi invoqué, pour une seconde catégorie de cas de diabète, un

*obstacle à la fixation du sucre alimentaire par le foie*; Dickinson et Zimmer, qui ont également admis plusieurs modes pathogéniques, ont fait de ce mode leur dernière forme; c'est aussi l'avis de Tscherinow et l'explication de Seegen pour la forme légère du diabète. L'activité du foie étant diminuée, cet organe ne transformerait plus en glycogène le sucre alimentaire; mais, si cette explication est applicable à la glycosurie spéciale, transitoire, toujours légère et intermittente, liée à certains troubles fonctionnels et à certaines maladies du foie (cirrhose), elle n'est point suffisante pour rendre compte du diabète permanent.

III. Plusieurs théories du diabète font intervenir des *troubles de la fonction glycogénique du foie*. La découverte de Cl. Bernard les a toutes plus ou moins inspirées. On ne peut pas appeler théorie de Claude Bernard l'opinion qui ne voit dans le diabète que l'exagération de la fonction glycogénique normale, puisque Bernard a dit et répété qu'on ne pouvait établir une théorie absolue du diabète. C'est le mécanisme pathogénique qu'il croyait vrai. Mais la suractivité fonctionnelle du foie qui pouvait résulter soit d'une excitation directe du parenchyme, soit d'une influence réflexe, il ne l'invoquait que pour expliquer l'hyperglycémie, et il ajoutait que la glycémie a pour but de réparer les pertes subies par l'organisme en vertu d'un désordre inconnu. — Foster et Dickinson rattachent à l'exagération de la glycogénie normale une de leurs trois formes de diabète. L'exagération de la fonction glycogénique reconnaîtrait pour cause l'excitation des ramifications du pneumogastrique dans le foie (Harley).

Pour Pavy, Schiff et Tiegel, la transformation du glycogène hépatique en glycose, qui passe dans le sang, est un fait anormal. Pavy pense que d'ordinaire le glycogène ou amidon hépatique doit donner naissance aux graisses dans le foie; chez le diabétique il passe dans le sang et s'y transforme en sucre par l'action d'un ferment qui prend naissance dans des conditions indéterminées. C'est une altération du sang, suivant Schiff, qui communique à ce liquide le pouvoir de faire fermenter le glycogène. C'est, pour Tiegel, la destruction plus rapide des hématies qui fournit au foie de la matière azotée à l'état naissant, apte à agir comme ferment sur le glycogène.

Quand Pavy eut pensé prouver que la glycogénie hépatique est un phénomène cadavérique et qu'il ne se forme jamais de sucre pendant la vie, les efforts des physiologistes se portèrent sur la question de savoir comment le ferment qui, d'après Pavy, n'entre en activité qu'après la mort pour transformer le glycogène en sucre, peut arriver à jouer son rôle déjà pendant la vie.

W. Ebstein, s'appuyant sur une expérience *in vitro*, d'après laquelle l'acide carbonique exercerait une action inhibitoire sur les ferments saccharifiants, a développé une théorie d'après laquelle l'action des ferments et la glycogénie seraient favorisées par le ralentissement de la formation de l'acide carbonique. Pettenkofer et Voit avaient bien, chez un malade atteint de diabète grave, observé la diminution de l'acide carbonique, mais celle-ci était une conséquence du ralentissement des mutations du sucre et non la cause d'une action saccharifiante anormale. (*Die Zuckerharnruhr, ihre Theorie und Praxis*, Wiesbaden, 1887.)

Schiff a pensé encore que le ferment saccharifiant peut se trouver en contact plus prolongé avec les cellules hépatiques, par suite d'une stagnation du sang dans le foie.

Luchsinger, au contraire, a pensé qu'une accélération de la circulation hépatique ne laisse pas aux cellules hépatiques le temps de transformer le sucre alimentaire en glycogène pour l'emmagasiner temporairement.

M. Glénard a fait jouer un rôle prédominant au foie dans le diabète, mais en se basant seulement sur l'*hypertrophie* constatée par lui dans 54 pour 100 des cas, hypertrophie le plus souvent limitée au lobe droit, assez souvent accompagnée d'augmentation de sa densité et d'accroissement de sa sensibilité. L'altération presque constante du foie dans les diverses maladies arthritiques, la lithiase biliaire, l'a conduit à admettre que l'altération du foie est le lien entre les manifestations de cette diathèse, qu'il propose d'appeler *hépatisme*. Pour ce qui est du diabète, M. Glénard en admet un type qu'il appelle *diabète alcoolique* et qu'il a vu 65 fois sur 254 hommes diabétiques; il ne s'agit pas, suivant lui, d'une glycosurie symptomatique, mais bien d'une précirrhose, cirrhose parcellaire, à évolution lente aboutissant à la création d'un vrai diabète, et les autres causes diabétogènes pourraient n'engendrer le diabète que par l'intermédiaire de lésions du foie analogues à celles que détermine l'alcool (1).

*Théorie pancréatico-hépatique.* — D'après A. Chauveau et Kaufmann (Mémoires de la Soc. de biol. 11 mars 1895) les variations de la glycémie dérivent de la production hépatique plutôt que des accidents de la consommation. La production du sucre par le foie est régie par le système nerveux, mais le pancréas est chargé d'une fonction frénatrice et modère l'activité des cellules hépatiques. Cette influence modératrice s'exerce par l'intermédiaire de la sécrétion interne du pancréas, qui agit sur le foie surtout d'une façon indirecte par une action préalable sur des centres nerveux auxquels est départi le rôle de régulateurs de l'activité hépatique (un centre frénateur situé dans le bulbe, un centre excitateur à la partie supérieure de la moelle cervicale); ces centres n'agissent d'ailleurs eux-mêmes sur le foie que par l'intermédiaire des ganglions sympathiques interposés. Le pancréas actionne ces deux centres en sens inverse l'un de l'autre pour produire des effets cumulatifs; sa sécrétion interne active le centre frénateur et modère le centre excitateur. L'action des centres hépatiques est conjuguée avec celle des vaso-moteurs. Il est probable que la sécrétion pancréatique interne limite le mouvement de désintégration générale qui fournit les matériaux du sucre hépatique.

Mais Morat et Dufourt ont établi l'existence de nerfs glyco-sécréteurs (excitateurs de la sécrétion sucrée) dans les grands splanchniques. Ils ont trouvé aussi au nerf pneumogastrique une influence généralement inhibitrice de la glycogenèse hépatique, s'exerçant directement sur le foie sans l'intervention du pancréas (Arch. de phys., VI, p. 631).

En 1895 (2) M. Kaufmann remarque que chez l'animal à sang normal, ayant le foie et le pancréas énervés, la piqûre du quatrième ventricule ne produit plus l'hyperglycémie et la glycosurie. Mais, si l'animal est hyperglycémique, cette piqûre provoque un énorme accroissement de cette hyperglycémie; l'auteur suppose qu'elle agit sur le travail d'histolyse générale et que la résorption, surac-

(1) Des résultats objectifs de l'exploration du foie chez les diabétiques (*Lyon méd.* et broch. Paris, 1890).

(2) KAUFMANN, De l'influence exercée par le système nerveux et la sécrétion pancréatique interne sur l'histolyse *Soc. de biol.*, 12 janvier 1895. — Nouveaux faits relatifs au mécanisme de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie; influence du système nerveux sur la glycoformation et l'histolyse. *Soc. de biol.*, 26 janv. 1895.

tivée dans les tissus, fournit au foie les éléments d'une glyco-formation plus grande. Il conclut encore que, dans les diverses déviations de la fonction glycémique, l'activité de la glyco-formation hépatique et l'histolyse générale se trouvent à la fois modifiées. Elles sont activées dans l'hyperglycémie et le diabète, diminuées dans l'hypoglycémie. Le système nerveux exerce une action régulatrice à la fois sur la nutrition des tissus et sur les élaborations intra-hépatiques.

Kaufmann, dans ses dernières publications — résumées dans : Aperçu général sur le mécanisme de la glycémie normale et du diabète sucré (Arch. de phys., VII, p. 385) — formule ainsi sa conception. Le sucre, source de l'énergie musculaire et condition de la chaleur animale, est fabriqué par le foie, 1° au moyen des hydrates de carbone (glycogène); 2° au moyen des réserves albuminoïdes et des graisses qui seront reprises par le sang dans les tissus et transformées dans le foie.

Le travail musculaire accroît la respiration parce que le sang asphyxique agit sur le centre respiratoire. La respiration et la glycoso-formation rendent à l'organisme la glycose et l'oxygène.

Le travail glycoso-formateur peut être influencé par une action nerveuse qui refrène l'activité du foie, qui refrène l'activité pancréatique (inverse de celle du foie), qui active la désintégration des tissus (histolyse) appelés à fournir au foie les éléments de son activité glyco-formatrice. La sécrétion interne du pancréas refrène, par l'intermédiaire du sang qui charrie ce ferment, la glycoso-formation hépatique et l'histolyse.

L'état du sucre dans le sang est soumis à une régulation double, l'une d'origine nerveuse, l'autre d'origine pancréatique.

Le diabète est caractérisé par l'affaiblissement du frein glycoso-formateur ou du frein qui modère l'histolyse. Le foie reçoit des nerfs glyco-sécréteurs, le pancréas des nerfs frénateurs de sa sécrétion interne, qui provoquent une inhibition assez forte pour causer la glycosurie comme ferait l'extirpation du pancréas. La piqûre du bulbe agit à la fois sur ces deux catégories de nerfs hépatiques et pancréatiques et sur l'histolyse générale. Dans l'hyperglycémie et le diabète la glyco-formation et l'histolyse sont activées, elles sont diminuées dans l'hypoglycémie. La section de la moelle au niveau de la première vertèbre dorsale inhibe la glyco-formation hépatique et l'histolyse et excite la sécrétion interne du pancréas, d'où hypoglycémie.

IV. L'excès de production du sucre a été attribué, du moins pour certains diabètes, à une *perversion de la glycogénie musculaire* par Zimmer. L'existence simultanée dans les muscles de glycogène, de ferment et de sucre, rendant vraisemblable la formation de ce sucre par l'action du ferment sur ce glycogène, permet, suivant Zimmer, de supposer que la formation du sucre puisse se faire avec plus d'activité, si la présence d'une plus grande quantité d'eau dans le tissu musculaire vient à favoriser l'action du ferment. A cette hypothèse, M. Bouchard a objecté que les muscles des diabétiques sont au contraire en état de déshydratation habituelle.

V. Les théories qu'il me reste à citer invoquent un *défaut de destruction du sucre*; « sortant, comme le dit M. Bouchard, de l'ornière de la glycogénie hépatique, elles ont pour caractère commun d'attribuer le diabète à un vice de la

désassimilation des tissus ». Pour plusieurs théoriciens du diabète, le sucre qui se trouve en excès dans le sang dérive des tissus azotés. L'hyperglycémie, disent Pettenkofer et Voit, résulte de ce que la matière protéique se détruit plus vite chez le diabétique, en s'oxydant moins qu'à l'état normal. Quand la matière protéique se désassimile en présence d'une quantité suffisante d'oxygène, elle fournit de la graisse; quand l'oxygène est insuffisant, c'est du sucre qui se forme. Or, chez les diabétiques, il existe une altération des globules rouges qui restreint l'apport de l'oxygène; les diabétiques consomment moins d'oxygène, exhalent moins d'acide carbonique que les individus sains et éliminent plus d'urée.

C'est dans les muscles, dit Hupper, que réside le vice de la désassimilation qui engendre, par destruction de la matière protéique, l'urée et le sucre. Mais l'observation clinique prouve que l'azoturie n'existe pas constamment chez tous les diabétiques et qu'elle n'est point supérieure à la glycosurie.

La désassimilation excessive de la matière azotée est aussi l'origine du diabète, suivant M. Lecorché; les déchets azotés s'emparent d'une quantité trop grande d'oxygène pour passer à un degré plus élevé d'oxydation, il ne reste plus assez d'oxygène pour brûler le sucre qui s'accumule dans le sang et s'élimine par les urines.

Quand le diabète ne résulte pas d'une hyperglycémie consécutive à l'assimilation insuffisante par les tissus du sucre alimentaire absorbé par l'intestin, il est la conséquence de la décomposition de la matière azotée, qui donne naissance à l'urée et au glycogène; cette destruction des tissus à zoamyline s'accomplirait sous l'influence d'un ferment diastasique inconnu.

Il existe une limite d'assimilation (Hofmeister) pour le sucre introduit dans l'organisme. Ce coefficient d'utilisation est variable, suivant l'individu et parfois d'un jour à l'autre, de 50 à 55 pour 100 pour le saccharose. Quand on ingère plus de sucre que cette limite ne le permet, la glycosurie apparaît pour le saccharose, glucose et lactose suivant leur ordre décroissant de facile passage. Ce moment où l'élimination est maxima, est entre 1h et 4h et la disposition arthritique paraît rendre la glycosurie alimentaire plus facile (Linossier et Roque, *Arch. de méd. exp.*, VII, 2).

VI. Enfin certaines théories supposent que *le sucre normalement formé dans l'économie ou introduit par l'alimentation n'y subit pas les métamorphoses ordinaires*, *par suite desquelles il doit être en partie oxydé*, *en partie détruit par fermentation dans le sang*, *en partie assimilé par les tissus.*

Le sucre s'accumule dans le sang du diabétique, disait Reynoso, et après lui Dechambre, parce qu'il n'est pas brûlé dans le poumon, *la fonction respiratoire étant entravée.* Cette assertion était basée sur l'apparition de la glycosurie, sous l'influence des anesthésiques, qui ralentissent les échanges pulmonaires, et de certains troubles respiratoires. Mais, chez les diabétiques qui deviennent phtisiques et dont la capacité respiratoire diminue par la formation des cavernes, la glycosurie diminue. Mais les diabétiques ont à leur disposition autant d'oxygène que l'homme sain, leurs globules en transportent autant que leurs tissus peuvent en consommer. Le fait anormal chez eux, c'est que les tissus, recevant une quantité d'oxygène normale, n'en consomment qu'une partie et ne restituent qu'une faible proportion d'acide carbonique.

Le sucre n'est pas brûlé dans le sang du diabétique, a dit Mialhe, *parce que*

*ce sang est trop peu alcalin*, le sang étant rendu acide par la suppression des sueurs et la rétention dans l'organisme des acides gras que celles-ci devaient éliminer. M. Bouchard fait remarquer que, si cette explication est erronée par un excès de précision et de spécialisation, il reste de la théorie de Mialhe deux faits vrais : l'identité du sucre normal du sang et du sucre diabétique, l'utilité des alcalins dans le traitement du diabète.

Le sucre s'accumule dans le sang *par défaut de fermentation*. Il y a dans le diabète, dit Bence Jones, altération de la matière fermentante et arrêt de la fermentation. Schultzen pense que chez le diabétique il y a défaut d'un ferment normal qui décompose le sucre en glycérine et en aldéhyde de glycérine, deux corps utiles aux oxydations et à l'assimilation. C'est aussi à la disparition d'un ferment d'origine pancréatique que M. Lépine attribue, nous l'avons vu, l'hyperglycémie consécutive à la destruction du pancréas, et sa théorie aurait peut-être été mieux à cette place dans une classification bien faite, qu'il nous paraît encore impossible de présenter aujourd'hui.

Enfin, on peut penser que le sucre normalement formé dans l'organisme ou introduit par l'alimentation n'est pas assimilé par les tissus. M. Jaccoud estime que tel est le mécanisme d'une des formes du diabète.

Leo (de Bonn) croit que l'insuffisance de l'utilisation du sucre peut être due à la présence d'un produit toxique (1).

Aux théories qui incriminent l'insuffisante assimilation du sucre par le sang peut se rattacher la suivante qu'a proposée M. H. Arnaud (de Saint-Gilles) et qui peut être formulée ainsi : La matière organisée comprend seulement trois ordres de principes immédiats : les hydrocarbones, les corps gras et le cyanate d'ammoniaque; les albuminoïdes ne sont autre chose qu'une combinaison dans des proportions diverses de ces trois principes immédiats, des polycyanates d'ammoniaque ou polyurées composées, dans la structure desquelles des radicaux d'hydrocarbones et de corps gras remplacent un certain nombre d'équivalents d'hydrogène. Quand les proportions des composants sont convenables, en rapport avec les besoins de l'organisme, les albuminoïdes constituent l'aliment complet par excellence. Mais en réalité les matières albuminoïdes connues sont aussi variables dans leur constitution que dans leurs caractères extérieurs. Appliquant ces données à l'interprétation des phénomènes de la nutrition, M. H. Arnaud continue : Le sérum sanguin est constitué essentiellement par des albuminoïdes; son rôle principal semble donc être d'apporter aux tissus les trois principes immédiats qui constituent ces substances azotées, soit pour réparer l'usure des tissus, soit pour leur fournir les combustibles nécessaires préalablement empruntés à l'alimentation (corps gras et hydrocarbonés). — En pathologie cette manière de voir permet d'expliquer la genèse d'un certain nombre de troubles nutritifs, tels que la glycosurie, l'obésité ou polysarcie, l'hyperazoturie et les albuminuries dyscrasiques. Ces diverses altérations nutritives peuvent être ramenées à un mécanisme, à une même condition pathogénique générale : l'*insuffisance, absolue ou relative, du pouvoir d'assimilation du sérum sanguin. Si cette insuffisance porte sur les hydrocarbonés, il y a glycosurie;* si elle porte sur les corps gras, il y a polysarcie; si elle porte sur le cyanate d'ammoniaque, il y a hyperazoturie; si elle porte sur les albumines, il y a albuminurie dyscrasique (2).

Pour ne rien omettre dans cette énumération, trop longue peut-être, des

(1) 16e Congrès allemand de Médecine interne, Wiesbaden, 1898.

(2) Mémoire sur la constitution des albuminoïdes. *Acad. des sciences*, 19 janvier 1891.

théories pathogéniques, je citerai parmi les auteurs qui ont cru devoir adopter une *théorie complexe*, suivant les cas de diabète, Seegen.

D'après lui, la forme légère du diabète résulte d'une incapacité de la cellule hépatique à faire subir aux hydrates de carbone alimentaires leurs transformations normales (D. hépatogène). Cette incapacité dépendrait d'une inhibition de l'activité fonctionnelle des cellules hépatiques, qui ont pour rôle de former du glycogène.

Dans la forme grave, ce n'est plus seulement un seul organe qui a perdu la faculté de détruire le sucre du sang; mais alors toutes les cellules de l'organisme ont perdu une de leurs aptitudes fonctionnelles les plus importantes, celle de décomposer le sucre.

Dans la première forme, si les malades s'abstiennent des hydrates de carbone et peuvent se nourrir avec les autres aliments en quantité suffisante, ils peuvent vivre très longtemps avec affection latente.

Mais dans la seconde, la calorification est abaissée, l'organisme perd toute résistance « et l'organisme périt aussi vite que s'éteint une lampe privée d'huile ou incapable d'utiliser celle qu'on y verse [1] ».

Munson (The source of sugar in diabetes mellitus. *J. amer. of med. Assoc.*, 1897) admet que dans le diabète il y a une destruction excessive de l'albumine du corps avec diminution de la capacité de destruction du sucre dérivé de cette albumine; ce sucre issu des protéides est isomère du glycose ordinaire, mais moins rapidement oxydé par l'organisme et plus lentement déshydraté par la cellule hépatique pour être transformé en glycogène. Dans le diabète modéré soumis à la diète d'hydrocarbures, le sucre disparaît de l'urine parce que l'organisme est contraint à brûler le sucre issu de l'albumine pour assurer la production de chaleur et d'énergie; mais, avec les progrès de l'affection, le sucre reparaît dans l'urine, malgré la continuation de la diète d'hydrocarbures, parce que l'organisme produit plus de sucre albuminoïde qu'il n'en peut oxyder et que, d'autre part, le foie n'est pas capable d'accumuler le sucre en réserve sous forme de glycogène.

### *OPINIONS DE M. BOUCHARD SUR LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE* [2]

« Pour concevoir le diabète il faut se faire une idée de l'économie du sucre, de sa production, de sa destruction ou de sa transformation. Tout le sucre vient du foie. Dans tous les autres organes le sang qui sort est plus pauvre en sucre que le sang qui entre; dans le foie seul le sang qui sort est plus riche en sucre que le sang qui entre. Les artères contiennent plus de sucre que les veines partout, excepté dans la veine cave entre le foie et le cœur droit. C'est que le sucre fabriqué dans le foie est au fur et à mesure emporté par le sang et jeté dans la veine cave, ce qui l'empêche de s'accumuler dans l'organe; mais après la mort, la production continuant encore sans que le lavage puisse s'opérer, le foie se trouve être le seul organe où l'on constate la présence et l'accumulation croissante du sucre *post mortem*.

Tout le sucre de l'économie est fourni par le glycogène du foie, sauf dans les

(1) J. Seegen, *La glycogénie animale* (trad. par L. Hahn), 1890. — Der Zuckerbildenden Function der Leber. *Centralbl. f. Physiol.*, 1896.
(2) *Semaine médicale*, 4 mai 1898.

cas exceptionnels d'obstruction de la veine porte ou de destruction des cellules hépatiques, auquel cas le sucre alimentaire venant de l'intestin et ne pouvant être fixé dans le foie à l'état de glycogène peut passer en nature dans la circulation générale. Tout le glycogène du foie provient des hydrates de carbone alimentaires ou du dédoublement de l'albumine : 1 gramme de sucre alimentaire, après avoir passé par l'état de glycogène, sera restitué aux veines sus-hépatiques comme 1 gramme de sucre sanguin ; 1 gramme d'albumine élaborée, qu'elle soit prise aux aliments par la digestion ou aux tissus par la désassimilation, fournira au foie du glycogène, qui sera ensuite livré aux veines sus-hépatiques comme 558 milligrammes de sucre sanguin. Dans le sang ce sucre, quelle que soit son origine, soit les hydrates de carbone alimentaires, soit l'albumine alimentaire ou corporelle, est transporté dans les tissus. Dans les muscles il est fixé à l'état de glycogène et n'en sortira jamais à l'état de sucre ; il y subira d'autres transformations qui l'amèneront à la combustion si le besoin fonctionnel, la contraction musculaire réclame de l'énergie et a besoin de calories pour effectuer le travail mécanique. Dans les autres tissus et particulièrement dans les glandes, il se brûle soit suivant les besoins du fonctionnement sécrétoire, soit suivant les besoins de la calorification. Si les besoins de l'organisme ne réclament pas actuellement la destruction par oxydation du sucre et le dégagement de la totalité de ses calories, le sucre ne s'accumule pas nécessairement pour cela ; il peut se détruire partiellement et ne livrer qu'une partie de son énergie. Il perd de l'eau et de l'acide carbonique et se dépose à l'état de graisse dans les cellules adipeuses, qui sont le magasin de combustibles et le réservoir d'énergie où l'organisme pourra puiser plus tard la chaleur nécessaire à l'entretien de sa température. Que si la formation de la graisse ne peut pas s'effectuer proportionnellement à l'apport du sucre produit, l'accumulation se fera et le sang deviendra plus riche en sucre. La même hyperglycémie pourra résulter de l'entrave apportée à la combustion directe du sucre dans ces cas où quelque perturbation dans la production des ferments fait que la chaleur est fournie moins par l'oxydation du sucre que par l'oxydation de la graisse ou par l'hydratation de l'albumine.

Il n'y a pas d'autre sucre dans l'organisme et il n'y a pas d'autre origine du sucre, réserve faite cependant pour une petite quantité de glycose qui proviendrait de la graisse, mais en quantité véritablement négligeable ; car ce sucre n'atteindrait pas la dixième partie du poids de la graisse détruite, et l'économie dans les conditions normales ou même dans les états pathologiques ne détruit pas des quantités de graisses suffisantes pour que le sucre qui en résulterait pût entrer en ligne de compte avec les masses considérables de glycose introduite par les hydrates de carbone alimentaires ou par l'albumine élaborée.

*Quantité du sucre normalement détruit.* — J'ai calculé autrefois la quantité du sucre qui se forme et se détruit dans un temps donné. Je suis arrivé, je crois, à la mesurer directement. Pour cela, les sujets qui se prêtent à l'expérience sont alimentés suivant leur appétit et leur fantaisie avec les viandes, les poissons, le blanc d'œuf, les graisses, les portions non féculentes et non sucrées des végétaux, avec le vin, le café noir ou toute autre infusion aromatique. Rien de tout cela n'est pesé. On ne pèse qu'un seul aliment, le sucre, et on n'introduit pas d'autres hydrates de carbone. On obtient le poids du sucre consommé en ajoutant au poids du sucre ingéré le poids du sucre formé aux dépens de l'albumine

élaborée, à raison, je le répète, de 558 milligrammes de sucre pour 1 gramme d'albumine élaborée. Il est très difficile de connaître le poids de l'albumine ingérée et surtout le poids de l'albumine absorbée à la surface du tube digestif, mais il est très facile de connaître le poids de l'albumine élaborée, car presque tout l'azote de l'albumine élaborée s'échappe par le rein, et l'on déduira le poids de cette albumine élaborée du poids de l'azote urinaire total en admettant que plus des 95 pour 100 de l'azote de l'albumine élaborée se retrouvent dans l'urine et que 5 pour 100 au plus sont sécrétés dans l'intestin où il ne faut pas chercher à les doser, parce qu'ils s'y trouvent mêlés à l'azote alimentaire non absorbé. Il suffira de savoir qu'à 1 gramme d'azote urinaire total correspondent 6gr,736 d'albumine détruite. Je vous soumets le tableau de la consommation du sucre chez cinq individus normaux d'âge différent, en rapportant cette consommation au kilogramme corporel d'une part, et d'autre part au kilogramme d'albumine constitutive des tissus, pour une période de vingt-quatre heures.

| Age. | Poids. | SUCRE CONSOMMÉ | |
|---|---|---|---|
| | | Par kil. corporel. | Par kil. d'alb. fixe. |
| — | — | — | — |
| 17 ans. . . . . . . . . | 50 kil. 7 | 7 gr. 2 | 51 gr. 4 |
| 25 — . . . . . . . . . | 65 — | 5 — 7 | 38 — 8 |
| 40 — . . . . . . . . . | 51 — 8 | 5 — 5 | 37 — 6 |
| 59 — . . . . . . . . . | 85 — 3 | 2 — 5 | 18 — 2 |
| 70 — . . . . . . . . . | 55 — 5 | 3 — 3 | 22 — 9 |

Cette estimation n'a rien de fixe, et on la ferait certainement varier sous l'influence du travail corporel et du repos absolu, du refroidissement ou de l'élévation de la température du milieu ambiant. Mais ces chiffres ont été obtenus dans des conditions sensiblement comparables de repos et de température. Vous remarquerez que la consommation est plus intense chez le jeune homme et moins chez le vieillard.

Peut-être vous rappelez-vous que j'avais cherché autrefois à déduire la quantité du sucre détruit et, par conséquent, la quantité du sucre produit des différences qu'indiquaient les physiologistes Bernard, Fornara, Chauveau dans la teneur en sucre du sang artériel et du sang veineux, ce dernier ayant par kilogramme en moyenne 40 centigrammes et au minimum 20 centigrammes de sucre de moins que le sang artériel. J'avais de plus appris de Vierordt que la durée moyenne d'une révolution totale est de 23 secondes 1 pour les parties du corps à circulation rapide, et de 105 secondes 5 pour les parties à circulation lente, ce qui, vu la proportion relative de ces parties, permet d'assigner à une révolution totale moyenne la durée de 46 secondes 7, d'où on déduit que la masse totale du sang exécute 1 850 fois son circuit total en vingt-quatre heures. En adoptant 20 centigrammes pour la consommation du sucre de 1 kilogramme de sang dans une révolution totale, ce qui était un minimum pour les physiologistes que j'ai cités, cela représenterait pour un homme de 65 kilogrammes, qui a 5 kilogrammes de sang, une destruction et, par conséquent, une formation, de 1 850 grammes de sucre en vingt-quatre heures. Or, si vous vous reportez au tableau que je viens de placer sous vos yeux, vous verrez que l'homme de 65 kilogrammes dont j'ai mesuré le sucre consommé n'en perdait dans les vingt-quatre heures que $5{,}7 \times 65 = 370^{gr},50$. Le chiffre calculé était donc environ cinq fois plus fort que le chiffre mesuré. Cela tenait à ce que l'intensité de la consommation, telle qu'on la déduisait des premières expériences des physiologistes, était exagérée. La rectification a été faite

par l'un d'eux. MM. Chauveau et Kaufmann, dans des analyses pratiquées plus récemment et en s'entourant de toutes les garanties d'exactitude, ont trouvé que le kilogramme de sang, en traversant les muscles, ne perd que 12 centigrammes de sucre, et qu'il en perd seulement 2 centigrammes en traversant les glandes. Nous ne sommes pas renseignés pour les autres tissus; mais, comme les muscles et les glandes sont les tissus où le dégagement de chaleur est le plus manifeste, il est vraisemblable que la consommation est encore moindre dans ce qui n'est ni muscle ni glande. En tenant compte de la part qui revient aux muscles dans la masse totale du corps, la perte moyenne de sucre par kilogramme de sang et par révolution totale ne serait guère que de 4 centigrammes, ce qui pour un homme de 65 kilogrammes donnerait en vingt-quatre heures 370 grammes. Il y a sans doute quelque chose de fortuit dans cette identité entre le chiffre calculé et le chiffre mesuré, et d'ailleurs, d'après mon tableau, le jeune homme perd plus et le vieillard perd moins.

*Quantité de sucre qui pourrait être détruite.* — Nous venons de voir comment on peut déterminer la quantité du sucre élaboré. Il est beaucoup plus important, au point de vue de la doctrine du diabète, de savoir quelle quantité de sucre les tissus seraient capables de détruire. Le jeune homme de dix-sept ans qui figure au tableau et qui consommait par kilogramme corporel 7$^{gr}$,20 de sucre, en détruisait en vingt-quatre heures 365 grammes. Il fut soumis pendant cinq jours au régime que j'ai indiqué précédemment, mais cette fois il prenait 600 grammes de sucre en vingt-quatre heures. Pendant ce temps la moyenne de l'azote urinaire total a été, par jour, de 18$^{gr}$,17. On en peut déduire que le sucre produit par l'élaboration de l'albumine comptait pour 68$^{gr}$,50 et le sucre ingéré pour 600 grammes, soit 668$^{gr}$,50 qui étaient mis à la disposition de l'organisme par période de vingt-quatre heures. Il n'y a pas eu pendant tout ce temps élimination de sucre par les urines. L'élaboration du sucre a donc été en vingt-quatre heures de 13$^{gr}$,20 par kilogramme corporel et j'ajoute de 93$^{gr}$,50 par kilogramme d'albumine fixe. Je n'ai pas poussé plus loin chez lui l'ingestion du sucre et c'eût été sans utilité, car tout ce sucre consommé n'était pas du sucre brûlé, la preuve en est que le foie pendant ces quatre jours avait augmenté de volume au point de dépasser de deux travers de doigt le rebord costal, et qu'après retour au régime normal l'organe a mis quatre jours pour reprendre ses dimensions primitives. Cela montre avec quelle facilité le foie conserve à l'état de glycogène les hydrates de carbone, s'ils sont ingérés en excès ou hors de proportion avec les besoins d'énergie de l'organisme. Cela montre aussi quelle quantité considérable de sucre peut disparaître avant que la glycosurie intervienne.

Chez l'homme de quarante ans soumis au même régime, la glycosurie avait apparu; la consommation maxima du sucre s'était élevée à 9$^{gr}$,10 par kilogramme corporel, à 61$^{gr}$,50 par kilogramme d'albumine fixe.

C'est la reproduction chez l'homme, faite d'une façon absolument inoffensive, d'expériences qui remontent à dix-sept ans (octobre 1881) et dans lesquelles j'ai démontré que le chien est capable de consommer en vingt-quatre heures par kilogramme corporel 5$^{gr}$,60 de sucre de plus qu'il ne consomme normalement. Cette consommation excédente possible était de 5 grammes chez le jeune homme de dix-sept ans, de 5$^{gr}$,60 chez l'homme de quarante ans. Je rappelle sommairement mes expériences chez l'animal :

Une chienne de 13$^{kg}$,500 reçoit pendant deux heures, par injection intra-

veineuse, toutes les douze secondes, 1/2 centimètre cube d'une solution de glycose à 1/7, en tout 42$^{gr}$,90; une glycosurie abondante survient qui cesse une heure quarante-quatre minutes après la fin de l'injection. La totalité des urines recueillies pendant les trois heures quarante-quatre minutes renferme 34$^{gr}$,954 de sucre; c'est donc une consommation de 7$^{gr}$,946, car l'animal sacrifié immédiatement n'avait de sucre ni dans la bave ni dans le contenu de l'estomac ou de l'intestin, ni dans le liquide péritonéal.

Cette consommation correspondant à 26 décimilligrammes par kilogramme corporel et par minute, on injecte encore par voie intraveineuse, à un chien de 4 kilogrammes, 1 centigramme de sucre par minute, à peu près la même proportion. L'injection est continuée pendant deux heures : la glycosurie n'apparaît pas. Cet animal était donc capable de détruire, en sus de ce qu'il détruit normalement, 3$^{gr}$,60 de sucre par kilogramme corporel et par vingt-quatre heures.

Ainsi, pour que le sucre s'accumule dans le sang, il ne suffit pas que le sucre ingéré ou produit dépasse le chiffre consommé normalement, il faut qu'il dépasse encore la quantité que l'organisme est capable de consommer en plus de ce qu'il consomme normalement; il faut qu'il dépasse ce que j'ai appelé l' « avidité des tissus pour le sucre ». Alors la glycémie atteint et dépasse même 2$^{gr}$,50 à 3 grammes par kilogramme de sang; alors la glycosurie apparaît qui agit comme modératrice de la glycémie, de même que, quand la température du corps s'élève, la sueur survient qui agit comme modératrice de la température. Les choses se passent ainsi dans nos expériences; en est-il de même dans le diabète?

*La glycosurie diabétique ne dépend pas de l'excès du sucre produit.* — Le sucre urinaire éliminé en vingt-quatre heures a pu atteindre le chiffre énorme de 1 500 grammes (Dickinson). Si l'on ajoutait à ce chiffre les 670 grammes de sucre que le jeune homme de dix-sept ans était capable de consommer en vingt-quatre heures, ou les 470 grammes qui correspondaient à l'activité des tissus de l'homme de quarante ans, on aurait quelque chose comme 2 000 grammes de sucre, soit consommés, soit éliminés et par conséquent formés ou introduits dans une période de vingt-quatre heures. Cela supposerait un apport énorme dans lequel les hydrates de carbone auraient sans doute la part la plus importante. Mais, si l'on supprime totalement le sucre alimentaire et tout hydrate de carbone, le sucre chez les diabétiques peut néanmoins rester présent dans l'urine, en moindre quantité assurément, mais on peut doser encore 100, 150, 200 grammes. Prenons des chiffres modérés, 500 grammes pour l'avidité normale des tissus pour le sucre, 100 grammes pour le sucre éliminé par les urines. C'est un total de 600 grammes de sucre que l'économie a eu à sa disposition en vingt-quatre heures, alors qu'elle n'avait pas reçu une molécule sucrée de l'extérieur. D'où ces 600 grammes de sucre peuvent-ils venir? De la graisse ou de l'albumine? Pour que la graisse pût les produire, il en faudrait 6 kilogrammes par jour : on ne conçoit guère la possibilité de l'ingestion d'une telle quantité de graisse et encore moins de sa digestion et de son absorption. Si cette graisse n'était pas ingérée, il faudrait qu'elle fût prise aux tissus; or, l'organisme total n'en contient guère que de 6 à 9 kilogrammes. Les 600 grammes de sucre auraient-ils donc pour origine l'albumine élaborée? Mais cela supposerait une destruction quotidienne de 1 075 grammes d'albumine que le diabétique ne pourrait trouver que dans l'ingestion de plus de 5 kilogrammes de viande ou

dans la destruction d'une égale quantité de ses tissus azotés. Cela supposerait, en d'autres termes, une polyphagie invraisemblable ou une autophagie impossible. Cela supposerait également une azoturie telle qu'on ne l'a jamais constatée. Les 1 075 grammes d'albumine élaborée devraient en effet livrer aux urines 160 grammes d'azote. Je sais qu'il n'est pas rare d'observer chez les diabétiques un certain degré d'azoturie, mais j'ai démontré par la statistique clinique que c'est dans moins de la moitié des cas, et jamais pareil chiffre d'azote n'a été atteint. Le chiffre le plus élevé de l'urée chez les diabétiques est de 165 grammes en vingt-quatre heures : il a été constaté par Fürbringer; cela correspond à peu près à 85 grammes d'azote total. Ainsi, pour expliquer par l'augmentation de la production du sucre une glycosurie diabétique même modérée, on est obligé d'admettre comme conséquence une polyphagie ou une autophagie et une azoturie telles qu'on n'en a jamais vu. La théorie se trouve jugée par l'absurde, et l'objection vaut pour toutes les théories du diabète où la glycosurie est attribuée à une augmentation de l'introduction ou de la production du sucre.

*La glycosurie diabétique s'explique par la diminution de la destruction du sucre.* — S'il m'est impossible d'admettre que la glycosurie diabétique résulte d'une augmentation de la production du sucre, parce qu'une telle théorie conduit forcément à des conséquences absurdes, je puis, au contraire, concevoir que cette glycosurie dépende d'une diminution dans la destruction.

Le jeune homme qui consomme habituellement en vingt-quatre heures 7gr,20 de sucre par kilogramme corporel, mais qui est capable d'en consommer 15gr,20 ne verra pas le sucre apparaître dans ses urines tant que l'avidité de ses tissus pour le sucre restera supérieure à la consommation normale, et, si cette avidité diminue, rien ne le révélera jusqu'au jour où elle sera devenue égale à la production. Ce jour-là, du sucre apparaîtra dans les heures qui suivront les repas, et toute glycosurie disparaîtra quand on sera loin de l'ingestion des matériaux sucrés. Si le kilogramme corporel devient incapable de consommer 7gr,20 de sucre, s'il n'en peut plus consommer, par exemple, que 5 grammes, la glycosurie sera permanente, et le régime alimentaire n'ayant pas été modifié, l'urine des vingt-quatre heures renfermera 2gr,20 de sucre par kilogramme corporel. Mais, si alors on change le régime alimentaire, si l'on supprime tous les hydrates de carbone, on verra la glycosurie cesser. Le vice de la nutrition pourra s'accroître sans que rien le révèle jusqu'au moment où le kilogramme corporel ne sera plus capable de consommer en vingt-quatre heures que 1gr,55 de glycose; c'est là, en effet, la quantité de sucre que produit par vingt-quatre heures, chez ce jeune homme, l'élaboration de l'albumine par kilogramme corporel. Quelle que soit la rigueur du régime alimentaire, la glycosurie sera désormais continue. Mais les choses ne se passent pas si simplement. L'organisme ne recevant pas de sucre alimentaire et en tout cas ne consommant qu'une quantité de sucre inférieure à la quantité normale, se trouve privé partiellement de l'une des sources de l'énergie. Il doit dès lors remplacer le sucre par une autre matière organique, par la graisse ou par l'albumine, et à défaut de suralimentation ce sont ses tissus qui fourniront et le combustible et les calories. Nous verrons tout à l'heure qu'il n'est pas indifférent que le supplément d'énergie soit demandé à la graisse ou à l'albumine.

Cette conception de la glycosurie diabétique, qui suppose le ralentissement de

la nutrition, n'entraîne pas les conséquences inadmissibles des théories opposées. Elle est vraisemblable; est-elle vraie?

*Objections à la théorie du ralentissement de la nutrition.* — Je veux répondre aux deux principales objections qui ont été faites à cette conception du diabète.

On dit d'abord : si le sucre urinaire était le sucre qui aurait dû être utilisé, le combustible venant à s'échapper, il devrait y avoir moins d'oxygène consommé et moins d'acide carbonique formé. C'est ce qu'avaient cru trouver d'abord von Pettenkofer et Voit, puis Livierato ; mais les deux premiers expérimentateurs ont réformé eux-mêmes leurs premières conclusions, et l'on peut dire que chez les diabétiques les quantités absolues de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique produit oscillent autour de la normale et que le quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O^2}$ ne s'en éloigne pas beaucoup. Le fait est réel, et c'est la grande objection que l'on a opposée à ma théorie.

La seconde objection est ainsi formulée : rien ne démontre la réalité du ralentissement de la nutrition; la conception peut être ingénieuse, mais elle n'est pas démontrée et même certains caractères du diabète, l'élévation du chiffre de l'urée, par exemple, seraient de nature à faire supposer que le diabète appartient plutôt aux maladies par accélération de la nutrition.

L'analyse d'un fait particulier me permettra peut-être de juger la valeur de ces critiques.

Un homme de cinquante-neuf ans, comme moyenne de sept jours, élaborait (je ne dis pas ingérait) dans une période de vingt-quatre heures les aliments dont j'indique la nature et la quantité dans le tableau que je mets sous vos yeux, plaçant en face de chaque quantité les calories résultant de cette élaboration, l'oxygène consommé et l'acide carbonique produit. On remarquera l'exiguïté de la dépense. Elle s'explique par ce fait que le sujet en question restait à peu près immobile et qu'il était toujours très chaudement vêtu et séjournait presque constamment dans une pièce également chaude le jour et la nuit. Ces quantités d'ingesta étaient d'ailleurs suffisantes, car le poids était sensiblement le même au début et à la fin de l'expérience :

| Aliments. | | Calories. | $CO^2$ produit. | Oxygène consommé. | |
|---|---|---|---|---|---|
| — | | — | — | — | |
| Albumine élaborée. . | 97 gr. 4 | 468 cal. 52 | 79 gr. 77 | 60 gr. 95 | 2.90 pour l'hydrogène.<br>58.05 pour les 54.55 de sucre d'origine albumineuse |
| Hydrates de carbone. | 150 — 0 | 630 — 0 | 220 — 05 | 160 — 05 | |
| Graisse. . . . . . . . | 45 — 0 | 414 — 0 | 125 — 28 | 129 — 51 | |
| Alcool . . . . . . . . | 13 — 0 | 42 — 35 | 24 — 87 | 27 — 13 | |
| | | 1554 cal. 87 | 449 gr. 97 | 377 gr. 64 | |

$$\text{Azote urinaire total} = 14 \text{ gr. } 46 ; \frac{CO^2}{O^2} = 1.12.$$

Supposons que l'organisme devienne incapable de détruire le sucre. Les 150 grammes de sucre alimentaire et les 54gr,55 de sucre produits par le dédoublement de l'albumine s'échapperont par les urines, en tout 204gr,55. Ce sucre ne se brûlera pas, l'oxygène consommé tombera à 259gr,54, l'acide carbonique formé à 150gr,15. Le quotient respiratoire tombe à 0.58. Quant aux calories, la perte que subit l'organisme est de 630 pour l'hydrate de carbone alimen-

taire et de 228.27 pour le sucre dérivé de l'albumine. C'est une perte totale de 858 calories.

L'économie ne peut pas subir une pareille spoliation d'énergie sans réagir. Elle trouvera le complément de ses calories manquantes dans 95gr,50 de graisse ou dans 345gr,5 d'albumine, la graisse fournissant 9 calories 2 par gramme, l'albumine donnant non plus 4 calories 8 comme à l'état normal, mais seulement 2 calories 5 en raison de l'impossibilité où se trouvera l'organisme d'achever sa destruction par combustion du sucre. Dans les deux systèmes de compensation, l'homme retrouve son énergie; mais est-il indifférent de la demander à la graisse ou à l'albumine?

Avec la graisse, la consommation de l'oxygène remontera à 520gr,06, plus que le chiffre de l'état normal (577); l'acide carbonique remontera à 409gr,90, moins que le chiffre normal (450). Le quotient respiratoire sera 0.79. Si tout hydrate de carbone alimentaire est supprimé, la glycosurie est réduite à 54gr,55, le chiffre de sucre dérivé de l'albumine. L'azote urinaire total reste à 14gr,46.

Si le complément de calories est fourni par une plus forte ration d'albumine, l'oxygène n'augmentera que de la faible quantité que réclame l'hydrogène mis en liberté par l'hydratation de la molécule albumineuse; il restera en tout cas très inférieur au chiffre normal : 269gr,77 au lieu de 577gr,64. L'acide carbonique ne variera pas : il sera encore de 150gr,15 au lieu de la normale 449gr,97, avec 0.58 comme quotient respiratoire. Le sucre urinaire, malgré la suppression des hydrates de carbone alimentaires, sera ce que fournit de sucre la ration normale 97gr,40, augmentée de 345gr,30 soit 440gr,70 d'albumine. Le poids de ce sucre exclusivement fourni par l'albumine sera de 245gr,91, glycosurie plus forte que lorsque le malade mangeait sa ration de féculents ou de sucre. Alors le chiffre de l'azote urinaire total sera de 65gr,42.

Ainsi, quand l'homme cesse d'être normal en perdant sa puissance de destruction du sucre, mais quand, par suite d'une nécessité qui s'impose, il remplace les hydrates de carbone devenus inutiles et même nuisibles par d'autres substances capables de lui rendre l'énergie manquante :

Si la graisse sert à compléter son alimentation, la glycosurie diminue, l'oxygène consommé est sensiblement augmenté, l'acide carbonique éliminé est un peu abaissé, le quotient respiratoire est un peu plus faible, l'azote urinaire n'est pas changé.

Si c'est l'albumine qui fait le complément, la glycosurie augmente, l'oxygène consommé et l'acide carbonique éliminé diminuent, le quotient respiratoire s'abaisse, le chiffre de l'azote urinaire s'élève.

Dire que ma théorie est fausse parce qu'elle suppose un abaissement du chiffre de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique formé, ou encore parce qu'elle n'explique pas l'azoturie de certains diabètes, c'est méconnaître ce fait de la compensation nécessaire apportée soit par la polyphagie, soit par l'autophagie à la mise en liberté des calories que le sucre ne fournit plus.

*Démonstration directe du ralentissement de la nutrition dans le diabète.* — L'analyse que je viens de faire réduit donc à néant les deux principales objections que l'on m'a opposées. On aura remarqué sans doute qu'elle comporte un autre renseignement relatif à l'hygiène du diabétique et qu'elle montre la supériorité de la graisse sur l'albumine comme substance destinée à remplacer le sucre inutilisé.

[P. LE GENDRE.]

Si la théorie de l'insuffisance d'utilisation du sucre est vraisemblable, si les critiques qu'on en a faites portent à faux, ce n'est pas encore suffisant pour imposer la conviction. Il s'agit de savoir à quelle conclusion aboutira l'application des méthodes que j'indiquais tout à l'heure pour mesurer chez l'homme sain l'avidité des tissus pour le sucre.

Une femme de quarante-huit ans, pesant 68kg,240 et dont le corps renferme 9 440 grammes d'albumine fixe, est atteinte de diabète sucré. L'élimination quotidienne du sucre oscille autour de 400 grammes. Elle est soumise au régime que j'indiquais tout à l'heure, recevant l'albumine et la graisse suivant son désir, et de plus 80 grammes de sucre sans aucun autre hydrate de carbone. Sous l'influence de ce régime, le sucre urinaire tombe au bout d'un jour à 340 grammes, au bout de deux jours à 170, au bout de trois jours à 114, au bout de quatre jours à 52 grammes. A partir de ce moment la glycosurie ne fait plus qu'osciller. Je donne la moyenne des analyses d'urine des cinq derniers jours à partir du quatrième inclus. L'azote urinaire total était par vingt-quatre heures de 14gr,90 correspondant à une quantité d'albumine dont l'élaboration fournissait 56 grammes de glycose. L'ingestion de sucre était de 80 grammes : c'est donc 136 grammes de sucre ingéré ou formé en vingt-quatre heures. Pendant ce temps l'élimination moyenne par les urines était de 44gr,27. La quantité de sucre consommé était de $136 - 44.27 = 91^{gr},73$. C'est en vingt-quatre heures une consommation de 1gr,34 par kilogramme corporel, et de 9gr,72 par kilogramme d'albumine fixe. C'était chez cette femme la consommation la plus forte qu'elle pût faire dans les conditions d'activité et de température où elle se trouvait, puisqu'elle laissait s'échapper le sucre qu'elle ne pouvait pas utiliser. Or, chez le jeune homme de dix-sept ans, la consommation en vingt-quatre heures était au maximum de 13gr,20 par kilogramme corporel et de 93gr,50 par kilogramme d'albumine fixe. Chez l'homme de quarante ans, qu'on peut mieux comparer à cette femme, le maximum de la consommation possible était de 9gr,10 par kilogramme corporel, de 61gr,50 par kilogramme d'albumine fixe. L'avidité des tissus pour le sucre est donc chez cette femme diabétique environ six fois plus faible que chez l'individu normal. Son activité glycolytique est de $\frac{9.73}{61.5} = 0.16$. J'ai trouvé chez d'autres diabétiques les chiffres suivants : 0.19, 0.51, 0.10, 0.14, 0.42, 0.05, 0.51, tous nombres inférieurs à l'unité qui correspond à la normale. La démonstration est faite.

M. Lépine (Congrès de Moscou, 1897) a essayé d'expliquer d'une façon éclectique la **genèse des différentes formes du diabète.**

Il met en lumière trois *types cliniques* tranchés :

1° Le diabète d'origine nerveuse indiscutable (piqûre du quatrième ventricule, traumatismes ou lésions spontanées de l'encéphale);

2° Le diabète nettement arthritique;

3° Le diabète pancréatique.

Mais il ajoute que ces trois formes sont loin d'englober tous les cas et qu'il en existe une foule d'autres qu'on ne sait comment classer.

*Au point de vue pathogénique*, il y a lieu d'admettre au moins quatre ou cinq éléments, qui peuvent entrer en jeu dans un même cas avec une importance variable;

1° L'*azoamylie* (de α priv. et zoamyline, nom que Rouget a donné au glycogène)

ou *inaptitude de la cellule hépatique à posséder autant de glycogène qu'à l'état normal*;

2° L'*excès de protéolyse primitive et la glycogénie sans glycogène*, c'est-à-dire glycogénie de luxe, réalisée aux dépens d'une désassimilation excessive de matières protéiques;

3° Le *défaut d'utilisation du sucre*;

4° Le *défaut de transformation du glucose en graisse*;

5° La *diminution du ferment glycolytique*;

6° L'*élément rénal*, capable exceptionnellement de déterminer la glycosurie sans hyperglycémie (comme la glycosurie phloridzinique).

Ces différents éléments existeraient *tous* ou presque tous dans les différentes formes du diabète; mais chacun interviendrait *plus* ou *moins*, suivant les cas.

***Traitement.*** — Ce qui frappe d'abord, quand on a sous les yeux la liste des médications proposées contre le diabète, c'est que la plupart d'entre elles découle d'une théorie spéciale concernant la pathogénie de cette maladie; l'exposé des théories pathogéniques, que nous avons fait, — et, malgré nos efforts, il a dû paraître, quoique détaillé, trop peu clair, — servira peut-être du moins à guider le lecteur, au milieu du chaos des médications proposées[1].

La classification la plus simple qui permette d'exposer sans confusion les divers modes de traitement du diabète est celle qui les divise d'abord en traitements *hygiéniques* et traitements *pharmaceutiques*.

## *TRAITEMENTS HYGIÉNIQUES OU DIÉTÉTIQUES DU DIABÈTE*

Le plus célèbre, à juste titre, est la MÉTHODE de BOUCHARDAT. Avec certaines modifications, elle demeure la base du traitement des diabétiques. Elle repose avant tout sur le régime alimentaire et les exercices physiques.

ALIMENTATION. — Étant admis que les substances féculentes et sucrées sont les origines les plus importantes de la matière glycogène, sans être toutefois les sources exclusives de la glycémie physiologique, la première indication paraît être d'exclure rigoureusement de l'alimentation des diabétiques toutes les substances saccharigènes, et d'abord le sucre ou du moins la glycose, le saccharose et la lactose ou sucre de lait.

Les sucres lévogyres (la mannite, l'inuline, la lévulose) n'augmentent pas la glycosurie.

Les salsifis et quelques champignons, les morilles par exemple, peuvent être permis aux diabétiques parce qu'ils renferment surtout de la mannite.

Les topinambours ont été recommandés par Naunyn parce qu'ils contiennent l'inuline et le sucre d'inuline. Kulz a proposé un pain à la farine d'inuline, mais son prix de revient dépasse 40 francs le kilogramme.

Ebstein recommande la lévulose chimiquement pure aux glycosuriques qui ne peuvent faire usage de la saccharine.

La lévulose ou sucre de fruit peut être consommée à la dose de 50 à 100 grammes par jour sans augmenter ou ramener la glycosurie (de Renzi et

[1] A. ROBIN, Traitement du diabète, in *Traité de thérapeutique appliquée*, 1895.

Reale). Kulz permet pour cette raison l'usage modéré des pommes, des poires et autres fruits qui contiennent une grande quantité de lévulose; mais il y a des fruits, le raisin par exemple, qui renferment en même temps de la glycose et sont nécessairement nuisibles.

On ne préconisera pas la rhamnose (isodulcite ou méthylpentose), sucre véritable, quoiqu'elle puisse faire tomber la teneur des urines en sucre et soit utilisée relativement bien par l'organisme; car elle pourrait altérer à la longue les reins en s'éliminant (Lindemann et May. *Deutch Arch. f. klin. med.* LVI, 283).

La saccharine, qui n'est pas un sucre, mais jouit d'un pouvoir sucrant considérable, a été prônée par C. Paul. Mais elle n'a pas rendu les services qu'on en espérait, à cause du dégoût qu'elle cause, même à petites doses (Kohlschutter et Elsässer) [1], et des troubles digestifs qu'elle est capable de provoquer.

La glycérine, qui est un alcool triatomique et jouit d'un pouvoir sucrant, peut être utilisée pour édulcorer certaines boissons.

*Aliments solides à interdire.* — Parmi les comestibles féculents, le pain ordinaire, les pâtisseries, les pommes de terre, le riz, les pâtes farineuses, haricots, pois, lentilles, châtaignes, radis (sauf le noir), doivent être proscrits. Parmi les comestibles contenant du sucre, Bouchard a interdit tous les fruits sucrés : raisins, prunes, abricots, poires et pommes, melons, figues, etc.; même les fruits rouges : fraises, cerises, groseilles, etc.; de même, les racines sucrées . carottes, betteraves, oignons, navets, etc.

Parmi les légumes : l'oseille, la tomate, l'asperge.

*Aliments solides permis.* — Toutes les viandes de boucherie, gibier, volailles, poissons, coquillages, huîtres et moules, œufs; Bouchardat prescrit en outre, pour entretenir la calorification peu intense chez le diabétique, les corps gras : lard, beurre et graisses. — La glycérine, qui n'est pas un corps gras, bien qu'elle soit issue de leur dédoublement, est un aliment d'épargne, calorifique, utilisable.

On ne perdra pas de vue que, pour satisfaire au principe de la ration d'entretien (carbone, 310 grammes; azote, 20), il faut associer dans des proportions définies les substances azotées et hydro-carbonées. Le diabétique ne doit pas manger trop de viande, et on s'assurera par l'examen des selles que les graisses sont bien digérées.

Parmi les végétaux, les légumes herbacés : épinards, chicorées, etc.; toutes les salades, choux. — Comme desserts : les fromages divers, olives, noix, pistaches, chocolat sans sucre, cacao torréfié. — Comme aliments inorganiques, le sel marin est permis; toutefois, Bouchardat lui préfère 10 grammes de tartrate de soude par jour incorporés dans 1 litre de vin de Bourgogne, ainsi que le citrate de soude, le sel de Seignette, le phosphate de chaux hydraté, sels qui permettent aux diabétiques d'utiliser une assez notable portion de féculents.

*Boissons.* — Sont défendus : limonades, vin de Champagne, bière et cidre, eaux gazeuses naturelles ou artificielles.

Le lait est nuisible, d'après Bouchardat, parce que sa lactose se transforme en sucre dans l'organisme. Nous verrons pourtant que l'Anglais Dongkin a pensé

(1) *Deutsch Arch. f. klin. Med.*, 1877.

au contraire guérir le diabète par l'usage exclusif du lait écrémé. Une plus saine appréciation sur le rôle que peut jouer le lait dans le régime des diabétiques règne aujourd'hui. Nous citerons plus loin les recherches de Charrin et Guilleminot à ce sujet.

Bouchardat permettait l'eau, 1 litre et demi par jour de vin de Bourgogne ou de Bordeaux, le café et le thé. « Les alcooliques, le bon vin en première ligne, pris en juste mesure, contribuent puissamment à rendre aux glycosuriques l'énergie physique ou morale dont ils ont grand besoin », écrivait-il. — Tous les contemporains sont unanimes à critiquer la tendance qu'avait le célèbre hygiéniste bourguignon à encourager chez les diabétiques l'usage trop libéral du vin. Les complications hépatiques si fréquentes chez eux sont souvent attribuables à cette erreur diététique.

Le diabétique doit manger lentement, mastiquer avec ardeur, de manière à provoquer la sécrétion d'une salive alcaline abondante; il ingérera peu d'aliments à chaque repas, de façon à ne pas fatiguer son estomac, s'efforcera de boire modérément et pourra tromper sa soif en mangeant des olives dessalées ou des graines de cacao torréfiées. — Ce conseil de Bouchardat, relatif à la restriction des boissons est dangereux. On ne doit pas empêcher un diabétique de boire à sa soif; il faut qu'il élimine son sucre et, s'il ne boit pas, il déshydrate ses tissus.

*La question du pain* nous servira de transition pour parler des critiques dont a été l'objet le régime de Bouchardat.

Au pain de gluten, imaginé par lui, on a reproché d'abord d'être désagréable à manger, au point de troubler l'appétit et les digestions; ensuite de contenir 25 à 30 pour 100 d'amidon, de sorte que le pain de gluten est, d'après Boussingault, plus riche en amidon que la pomme de terre et presque aussi riche que la brioche.

La pomme de terre présente l'avantage de contenir 0,9 de carbonate de potasse par 173 grammes, or les sels permettent dans l'économie l'utilisation des sucres. Ainsi la pomme de terre, cuite à l'eau ou sous la cendre, serait préférable au pain de gluten dans le régime diabétique et constituerait le succédané le plus inoffensif du pain ordinaire, à la condition de ne permettre qu'une pomme de terre par repas.

Le pain de soja a été préconisé par Dujardin-Beaumetz.

Ebstein vante le pain d'aleurone, association de gluten et d'albumine végétale, qui contient 80 pour 100 d'albumine, 7 pour 100 d'hydrate de carbone, 8,8 pour 100 d'eau et se digère très bien. (*Régime des diabétiques*, in-8°, Paris 1893.)

D'autres modifications ont été proposées au régime de Bouchardat. Pavy permet le laitage et interdit les choux, contrairement à l'hygiéniste français; il remplace le pain de gluten tantôt par le pain de son, tantôt par le gâteau d'amandes pulvérisées et débarrassées de leur sucre par l'eau acidulée d'acide tartrique. Seegen et Champlin se sont bornés à tempérer la rigueur des prescriptions de Bouchardat par la tolérance d'un peu de farineux; Champlin préconise un pain de son particulier.

Gubler considérait la proscription absolue des générateurs du sucre comme superflue et périlleuse, disant que supprimer totalement le sucre, ce serait augmenter la torpeur fonctionnelle du foie et préluder à son atrophie et que, d'ailleurs, on n'arrive jamais à cette suppression complète, puisque la viande elle-même, sans parler du pain de gluten riche en amidon, renferme des ma-

tières sucrées : sucre carné, dextrine, inosite. Il n'excluait donc pas complètement les matières saccharigènes.

Contrairement à ces derniers auteurs, qui se sont efforcés de mitiger le régime de Bouchardat, il en est d'autres qui ont cru devoir combattre le diabète par des méthodes plus radicales encore.

Méthode de Cantani : diète sarco-adipeuse. — Viandes et poissons, tous apprêtés de façon que ni les condiments, ni l'amidon n'entrent dans la cuisine; à peine de faibles proportions de sel, acide acétique ou citrique au lieu de vinaigre. Huile d'olive et graisses, sauf le beurre; comme boisson, eau pure légèrement alcoolisée ou eau de Seltz. D'ailleurs la modération est de rigueur dans l'ingestion des aliments, ajoute Cantani, ce qui paraît superflu à recommander, étant donné le peu d'attraits d'une telle cuisine; « car c'est un grave préjugé, dit l'auteur, de croire que le diabétique a vraiment besoin de manger autant qu'il demande à le faire ordinairement ».

Cette diète carnée féroce (le prêtre devait renoncer à l'hostie de la communion) doit être observée de 2 à 9 mois, suivant la gravité des cas, jusqu'à ce que le sucre ait disparu complètement de l'urine, et on passe ensuite progressivement à un régime mixte par l'adjonction prudente de quelques légumes. Comme adjuvant, Cantani prescrit l'acide lactique, chlorhydrique, les lactates alcalins et la pepsine acidifiée. Sa statistique était belle (75 guérisons sur 105 cas); mais on a fait observer que la glycosurie d'origine alimentaire par abus des féculents et des sucres était plus fréquente que le vrai diabète dans le pays de Cantani, et que la suppression radicale de sucre et d'amidon qu'il instituait avait plus de chances de réussir dans ces conditions que partout ailleurs.

On a accusé le régime carné exclusif prolongé de favoriser l'apparition du coma diabétique.

Régimes lactés. — Dongkin, vers 1869, considérant que le diabète résulte d'une assimilation défectueuse, a proposé de le combattre exclusivement à l'aide d'une substance de facile assimilation, le lait écrémé [1]. D'après lui, le sucre de lait est tout à fait spécial, ne fermente pas au contact de la levure et se transforme facilement en acide lactique. Dans une première période, le malade doit prendre jusqu'à 6 litres par jour de lait bien débarrassé de toute sa crème, chaud ou frais, mais jamais bouilli; plus tard, quand le sucre a disparu de l'urine, on diminue la ration de lait pour donner plus de caséum, et quelques repas de viande ou de légumes verts, en évitant les graisses (contrairement aux idées généralement admises par les médecins); enfin, la convalescence permet l'usage du vin et du pain mixte de gluten et de son. Ce traitement paraît avoir joui d'une certaine vogue en Angleterre. La diète lactée ordinaire n'a pas donné de résultats thérapeutiques encourageants.

Kulz est arrivé à des résultats opposés à ceux que relate Dongkin, et M. Lecorché dit que, s'il a vu le diabète paraître s'amender momentanément, cette rémission n'a été que de courte durée; bientôt après la suspension du régime, la glycosurie a reparu avec une intensité égale, sinon supérieure, à celle qui existait auparavant.

(1) Dongkin, On the relation between diabetes and food and applications to the treatment of the disease. Londres, 1875.

Régime de Naunyn. — Naunyn [1] a formulé un traitement hygiénique du diabète, en se basant sur la distinction des cas en graves, moyens et légers; dans les premiers, l'inanition même et le régime lacté absolu ne font pas cesser la glycosurie; dans les cas moyens, le sucre ne disparaît que passagèrement, tandis qu'il disparaît aisément et définitivement dans les cas légers.

Naunyn commence par éprouver à quelle catégorie se rattache chaque cas en soumettant le malade à la diète très sévère ou carnée absolue (500 à 600 grammes de viande par jour); mais, comme il redoute l'apparition des accidents toxiques du coma diabétique par ce régime, il le suspend ou l'atténue si la réaction rouge des urines par le perchlorure de fer apparaît. Dans les cas moyens, il permet, après plusieurs semaines de régime carné absolu, si le sucre a disparu, des œufs, du lait, un peu de pain; il le fait plus rapidement dans les cas légers. Mais il surveille toujours les urines et ne tolère l'adjonction d'aliments nouveaux que si le sucre ne reparaît pas. Il formule comme une loi que les hydrocarbures dextrogyres sont plus nuisibles que les lévogyres; pour cette raison, il conseille les topinambours, la chicorée, les pissenlits, les scorsonères, les haricots verts, les champignons; les poires et les pommes qui contiennent de la lévulose. Il interdit la bière et ne permet le lait qu'après s'être assuré qu'il n'augmente pas la glycosurie. Dans les cas légers, il permet, outre 500 à 600 grammes de viande, 40 à 100 grammes de pain, 100 à 120 grammes de légumes deux fois par jour, ou bien de la salade ou une pomme crue (pesant 100 grammes); comme boisson, un tiers à un demi-litre de lait, une demi-bouteille de vin et un verre de bière, ou une bouteille de vin.

Exercices physiques. — Les médecins sont presque tous d'accord sur l'utilité de l'activité musculaire, qui, favorisant l'absorption de l'oxygène par l'organisme, rend les combustions plus actives au sein de ce dernier. Les diabétiques, disait Bouchardat, devraient gagner leur pain à la sueur de leur front. Chaque jour, suivant son âge, son sexe ou sa position sociale, le diabétique devra faire un exercice méthodique et vraiment actif : gymnastique, escrime, chasse, patinage, paume, billard, ramer, fendre ou scier du bois, tourner, jardiner, labourer, etc.

Après chaque séance, le corps étant en sueur, frictions énergiques, massage.

Gymnastique pulmonaire, consistant en inspirations lentes, profondes, égales.

L'exercice musculaire, pris sans modération, ne convient plus dans les phases avancées du diabète.

Soins de la toilette et hygiène générale. — Trois bains tièdes par semaine, suivis de frictions énergiques et de massage; en été, bains de mer ou de rivière très courts, à condition que la réaction se fasse; usage de la flanelle, les refroidissements étant funestes aux diabétiques.

Éviter les passions et émotions violentes, habitudes journalières sagement ordonnées. Abstention des plaisirs vénériens, recommandation bien souvent ironique, puisque l'impuissance est un des symptômes assez précoces du diabète.

Climats chauds et stations méridionales pendant la mauvaise saison.

[1] *Sammtl. Klin. Vorträge,* nos 349-350.

[*P. LE GENDRE.*]

### *TRAITEMENTS PHARMACEUTIQUES*

Nous allons passer en revue les innombrables médicaments préconisés contre le diabète, d'après leur degré de notoriété. Nous les rapprocherons autant que possible en groupes naturels d'après leurs propriétés physiologiques. Ce sera un répertoire à consulter. Mais nous terminerons par l'exposé de la thérapeutique pathogénique, basée sur la conception qui a nos préférences.

Alcalins. — Leur introduction dans la thérapeutique du diabète, empirique depuis Willis et Rollo, systématisée par Mialhe, repose sur un fait faux et un principe vrai : le fait faux est le défaut d'alcalinité du sang chez les diabétiques; le principe vrai, c'est cette loi de Chevreul, que les alcalins favorisent singulièrement l'oxydation des substances organiques. Il paraît résulter des expériences de Frémy, Martin-Damourette et Coignard qu'il suffit d'arroser quotidiennement avec une solution alcaline des végétaux à fruits sucrés pour les priver de leur sucre. D'autres auteurs croient que les alcalins sont favorables à la cure du diabète, soit par leur action stimulante sur les fonctions digestives, soit par une excitation de la nutrition générale. Les alcalins paraissent indiqués surtout chez les malades récemment atteints, d'âge moyen, encore robustes, gras plutôt que maigres, pléthoriques plutôt qu'anémiques, chez les diabétiques goutteux dont l'urine est riche en acide urique. Hallerworden a montré qu'il y avait souvent dans le diabète élimination abondante d'ammoniaque et Stadelmann attribue cette élimination d'ammoniaque à un excès d'acides gras. C'est à ces acides que serait dû le coma diabétique, et l'usage du bicarbonate de soude est formellement indiqué dans ces cas [1].

Comme alcalins, on a employé successivement l'eau de chaux (1 litre en 24 heures, Rollo), la magnésie, l'ammoniaque (6 gouttes trois fois par jour, Bouchardat), le carbonate d'ammoniaque (1 à 5 grammes, Galtier-Boissière), le bicarbonate de soude (6 à 12 grammes, Mialhe); le bicarbonate de potasse; puis, les citrate, tartrate, malate de soude, de potasse ou de lithine, dont les acides brûlent dans l'économie et se transforment dès lors en carbonates alcalins. La cure de Vichy, bien conduite, rend d'incontestables services à certaines périodes et dans certaines formes du diabète.

V. Frémont en donne une preuve tirée des modifications imprimées à la nutrition des diabétiques. Il rappelle d'abord que la désassimilation dans le diabète se fait surtout aux dépens des matériaux azotés. Pour les substances albuminoïdes, on sait qu'à l'état normal le coefficient d'oxydation est de 800 à 820 pour 1 000, c'est-à-dire qu'un aliment renfermant 1 000 grammes d'azote, subit des oxydations dans l'économie qui en transforment 800 à 820 grammes à l'état d'urée, et 180 à 200 grammes à l'état moins oxydé d'acide urique, hippurique, etc.

Sous l'influence des alcalins, et surtout de la cure de Vichy, l'urine devient moins acide, moins dense, la polyurie nocturne disparaît, le sucre baisse, il tombe à zéro chez 57 malades sur 150. L'urée augmente de 4 grammes par jour et par malade. L'albumine diminue, ainsi que l'acide urique.

(1) *Deutsch Arch. f. klin. Med.*, 1886.

L'acide phosphorique est à peine augmenté. Chez 42 diabétiques dont le coefficient d'oxydation azotée était en moyenne 883 pour 1000, il est tombé à 797 pour 1000. Chez ceux dont le coefficient était momentanément abaissé et en moyenne de 726 pour 1000, il est remonté à 800 pour 1000.

Ce relèvement est dû dans ce dernier cas à la stimulation de l'appareil digestif, qui peut compenser, et au delà, l'abaissement produit dans les oxydations par l'eau minérale, en tant qu'eau alcaline; il est dû à l'emploi des sources ferrugineuses (Lardy, Mesdames), aux douches, etc. Le poids des malades augmente en moyenne de 1 kilogramme. Les obèses ont de la tendance à maigrir. Donc les alcalins et surtout les eaux minérales alcalines, appliqués en tenant compte des oxydations chez les diabétiques, sont très utiles : ils abaissent la glycosurie tout en augmentant l'assimilation, et modifient les oxydations, ce que ne saurait faire le régime alimentaire seul. On doit les proscrire lorsque les oxydations sont définitivement abaissées.

Ces considérations s'appliquent du reste à tous les médicaments proposés contre le diabète; on doit les choisir suivant que les oxydations sont exagérées ou affaiblies. (*Acad. de méd.*, 1891.)

Dans le même ordre d'idées que les alcalins, on a préconisé la pipérazine, comme dans la goutte (1gr,10 par jour en 3 doses et avant les repas) (D. Gruber, *Nouv. Remèdes*, 1893).

Sels neutres. — Le sulfate de soude est utile parce qu'il active les fonctions du foie. Carlsbad possède ce sel associé au carbonate de soude et au chlorure de sodium.

Opium et dérivés. — De tout temps — Arétée le recommandait — on a remarqué que l'opium calme la soif chez le diabétique, diminue la voracité de l'appétit, restreint la glycosurie; parfaitement toléré, même à hautes doses, il jouit d'une utile action diaphorétique. On a employé l'extrait et la teinture d'opium, plus rarement la morphine, la poudre de Dower. La codéine, recommandée par Pavy et par M. Bouchard, par Senator, est utile dans le diabète avec azoturie. On peut l'associer à la strychnine. Villemin (1) a associé l'opium à la belladone.

Belladone. — Si elle peut être utile aux cas récents, elle est inefficace et même nuisible dans les cas anciens, surtout s'il existe des lésions du rein (Spillmann et P. Parisot) (2).

Strychnine, Noix vomique. — Plus particulièrement chez les sujets débilités, languissants, qui ont de l'affaiblissement visuel, de l'atonie des facultés digestive ou génitale. On donne la strychnine en solution ou en pilules à doses graduellement croissantes et fractionnées, de 0gr,005 milligrammes à 0gr,02 centigrammes et demi, ou l'extrait de noix vomique à la dose de 0,25 à 0,50 centigrammes.

Les évacuants, laxatifs ou purgatifs, doivent être employés avec modération; car les expériences de Harley et de Rosenstein ont démontré que toute perturbation intestinale augmente la glycosurie.

(1) *Acad. des Sc.*, févr. 1887.
(2) *Rev. méd. de l'Est*, juillet 1887.

Médicaments d'épargne, anti-déperditeurs. — La *valériane* est très puissante contre certains symptômes pénibles, polyurie et polydipsie; elle diminue l'élimination de l'urée, propriété précieuse quand l'azoturie est intense.

L'*arsenic* a été surtout préconisé par Devergie et Foville, soit comme tonique vasculaire, soit comme agent d'épargne; M. Jaccoud en est encore partisan, nombre de praticiens n'en ont rien obtenu et d'autres s'en sont plaints. Martineau aurait guéri 67 diabétiques sur 70, et dans des cas où il y avait plus de 200 grammes de sucre, par l'association de l'arsenic et de la lithine (0gr,20 de lithine et 0gr,005 d'arséniate de soude dans 1 litre d'eau de Seltz) [1]. A. Flint a utilisé l'arséniate de brome.

La *glycérine* peut à doses modérées rendre des services pour pallier l'amaigrissement, à la condition de ne faire naître ni dégoût, ni troubles dyspeptiques.

Altérants. — L'*iode* fut doté par Ricord, l'un des premiers, d'une action anti-diabétique. Bérenger-Féraud, à son exemple, l'a prescrit surtout quand, dans le cours d'un traitement quelconque, survient une brusque rechute : 5 à 20 gouttes de teinture d'iode aux repas. Bouchardat ne donnait l'iodure de fer qu'à titre de tonique.

Le *mercure* serait utilement prescrit aux diabétiques syphilitiques, soit qu'il existe réellement un diabète syphilitique, comme le croit M. Lecorché, soit qu'il y ait glycosurie symptomatique de syphilis cérébrale ou hépatique.

Le *cuivre* a été employé, à titre, non de spécifique, mais de tonique (Grazzini, 1879).

Médicaments nervins. — C'est à cette classe qu'appartiennent plusieurs des médicaments les plus vantés dans l'époque contemporaine.

Une mention particulière doit être faite pour l'*antipyrine* (Opitz) [2].

M. Panas [3] en a obtenu, à la dose de 3 grammes par jour, une action efficace et prompte sur la glycosurie; il a pu, après avoir fait baisser celle-ci pendant quelques jours, opérer avec succès des cataractes diabétiques. G. Sée, ayant suivi 18 cas, a constaté que, chez des diabétiques émettant 80 à 100 grammes de sucre par litre, la guérison complète pouvait être obtenue même en continuant une alimentation de viandes, graisse et féculents. Il n'a obtenu aucun effet chez les glycosuriques amaigris et phtisiques. A. Robin n'a pas guéri le diabète, mais a vu les accidents les plus marqués s'arrêter avec la dose de 3 grammes, qu'il vaut mieux réduire à 2 grammes en cas d'albuminurie [4].

Le *sulfate de quinine* (Worms) [5] ou mieux, d'après ma propre expérience le *chlorhydrate* et le *valérianate de quinine*, rendent de réels services à la dose de 0gr,20 à 0gr,60 *pro die* par périodes espacées.

On n'a pas oublié la campagne qui a été menée en faveur du *bromure de potassium*, il y a quelques années (Félizet). Begbie et Flint l'ont surtout trouvé utile dans les glycosuries symptomatiques de lésions de la moelle allongée.

Médicaments divers. — Nous n'avons aucune opinion sur un certain nombre

(1) *Soc. de thérapeutique*, 1887.
(2) *Deutsch Med. Woch.*, 1889.
(3) *Bull. de l'Acad. de méd.*, 9 avril 1889.
(4) Académie de médecine, 1889.
(5) Académie de médecine, mai 1889.

de médicaments qui ont été vantés : acides phosphorique, nitrique, phénique et salicylique, salicylate de soude (Ebstein, Senator). — Haig [1] a préconisé le salicylate de soude, surtout chez les diabétiques goutteux; il voit même dans son efficacité un argument en faveur de l'affinité de nature entre le diabète et la goutte; il rappelle que le salicylate de soude a une puissante influence sur l'excrétion de l'acide urique. — L'azotate d'urane (1 à 10 grammes par jour, Samuel West, *Brit. med. J.*, 1895), le chloral (Eckhard), la cocaïne (Th. Olives, *Lancet*, 1889); les astringents (alun, tanin, extrait de ratanhia), les oxydants (chlorate et permanganate de potasse, peroxyde d'hydrogène et éther ozonisé, inhalations d'oxygène), les graines de jambul (zyzygium jambolanum aux doses progressivement croissantes de 12 à 30 grammes de semences pulvérisées par jour (C. Posner et H. Epenstein, *Berlin. klin. Woch.*, 1891). Ce jambul serait utile parce qu'il restreint dans le tube digestif la saccharification des amylacés et dans les tissus celle du glycogène, sans, d'ailleurs, troubler la digestion des albuminoïdes (Hildebrandt, *Berlin. klin. Woch.*, janvier 1892).

L'*ergotinine* en injections sous-cutanées a donné des succès à M. Dehenne [2], qui se proposait surtout de faire cesser passagèrement la glycosurie pour opérer la cataracte. On voit disparaître successivement la polyurie et la polydipsie, puis la glycosurie, qui reparaît vite si l'on cesse trop tôt les injections, mais qui peut disparaître définitivement après deux mois de traitement.

P. Marie a essayé le *bleu de méthylène* [3]; je n'ai, pour ma part, rien obtenu de cette substance.

Palma (1845) a expérimenté sans succès le *benzosol* comme Piatkowski (1892), le carbonate de *gaïacol*.

On a beaucoup parlé de la médication par les FERMENTS.

M. de Backer préconise depuis longtemps la levure de bière, ainsi que Cassaet (50 grammes par jour), *Congrès de Bordeaux*, 1895. M. Beylot (De la levure de bière dans le diabète sucré, *Th. de Bordeaux*, 1896) dit que la levure agit en détruisant dans l'intestin le sucre produit par les diastases aux dépens des hydrates de charbon; chez le chien elle fait baisser la glycosurie alimentaire. Chez le diabétique (à la dose de 1 à 5 cuillerées par jour) elle ferait augmenter le poids et les forces, et même en général diminuer le sucre; mais la levure n'agit que sur le sucre apporté par l'alimentation et ne peut rien sur celui que les diabétiques fabriquent aux dépens de leurs tissus. La levure n'est donc pas un médicament du diabète; elle favorise l'application du régime de Bouchardat en permettant de ne pas priver les diabétiques des principes utiles qui accompagnent les hydrocarbones dans les aliments prescrits. Elle exercerait en outre une action eupeptique.

Leo préconise la zymase extraite par E. Buchner de la levure soumise à de fortes pressions (*Congrès de Wiesbaden*, 1898).

R. Lépine (*Semaine méd.*, 24 avril 1895) a employé le ferment glycolytique obtenu par l'hydratation de la diastase du malt; dans 4 cas, il a obtenu des diminutions de la glycosurie.

Puis on a vanté les extraits de TISSUS ANIMAUX ou ceux-ci en nature.

Déjà A. Rémond et A. Rispol avaient traité par les injections de suc pancréa-

(1) *St. Barth. Hosp. Rep.*, XXV, p. 7.
(2) *Union médicale*, 1886.
(3) *Soc. des hôpitaux*, mai 1897.

tique un cas de diabète et avaient fait regagner en 16 jours le poids perdu en 5 mois (*Soc. de biol.*, 1895).

Rappelons des tentatives de H. Mackenzie, de Neville Wood (*Brit. med. J.*, 1895), Battistini (*Ther. Monat.*, 1895). Watson William a essayé la greffe et l'ingestion de pancréas (*Brit. med. J.*, 1894).

F. Blumenthal vante un corps extrait du pancréas à l'état pulvérulent comme ayant un pouvoir glycolytique énergique (*Congrès de Wiesbaden*, 1898).

Une place à part doit être réservée à des tentatives ingénieuses d'OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE contre le diabète faites par MM. A. Gilbert et P. Carnot. On peut administrer par voie rectale un lavement tiède composé de 100 à 150 grammes de foie de porc frais, écrasé dans un moulin à viande et macéré pendant 2 heures dans 200 à 250 grammes d'eau tiède (35 à 30°), filtré à travers plusieurs doubles de mousseline et exprimé par torsion. Par la voie gastrique on administre dans du bouillon tiède 100 grammes de foie, râpé et pulpé, dont le goût n'est pas désagréable, mais la voie rectale est préférable pour éviter que le principe actif ne soit altéré par les sucs gastrique et pancréatique.

Sur 12 cas, les expérimentateurs ont obtenu 3 fois une baisse initiale, mais passagère de la glycosurie sans amélioration persistante; 5 fois des améliorations partielles, mais durables, 4 fois une cessation, du moins provisoire, de la glycosurie. Une diminution du sucre a été obtenue 2 fois sur 3 cas par M. Jousset (*Soc. de biol.*, 18 nov. 1896), qui a noté une diminution des urines, tandis que M. Vidal a constaté la diurèse dans un cas de cirrhose atrophique amélioré par l'extrait de foie (*Soc. de biol.*, 28 nov. 1896) et que MM. Gilbert et Carnot n'ont observé ni diminution, ni augmentation des urines d'une manière constante. La glycosurie par hyperglycémie, expérimentalement provoquée soit chez l'homme par absorption de sirop de sucre, soit chez l'animal par injection intra-veineuse de glycose, a été aussi diminuée par l'injection ou l'ingestion d'extrait hépatique. Le résultat est moins net dans la glycosurie provoquée par la phloridzine ou la piqûre du 4e ventricule et le résultat des recherches après la dépancréatisation n'a pas encore été publié. On peut conclure en définitive que l'extrait hépatique modère l'excrétion du glucose.

Le mécanisme de cette influence serait, à ce qu'on suppose, la surexcitation de la fonction glycogénique; car à un moindre degré la fonction uropoiétique est exaltée aussi (l'urée et l'acide urique sont excrétés en plus grande abondance après l'administration d'extrait de foie), la fonction biliaire également, mais dans de moindres proportions (augmentation de l'écoulement par les fistules biliaires chez l'animal et l'homme); pour la fonction antitoxique, la question demeure réservée. On peut donc admettre que l'extrait de foie agit directement comme excitant de la cellule du foie, qui pourrait ainsi accumuler plus de glycogène. On comprendrait alors pourquoi l'opothérapie a paru agir surtout dans les diabètes plus spécialement hépatiques, avec cirrhose, gros foie, etc., mais à la condition que la cellule hépatique ne soit pas trop fortement atteinte et soit encore assez valide pour réagir. Gilbert et Carnot sont même tentés de dire que le traitement opothérapique est comme la pierre de touche des lésions hépatiques accompagnant le diabète et de la qualité de la cellule hépatique, comme l'action de la digitale pour la fibre cardiaque [1].

[1] Diverses communications de ces auteurs sur le sujet ont été condensées par eux dans la *Semaine médicale*, 19 mai 1897.

M. de Cérenville n'avait obtenu que des résultats négatifs (*Rev. méd. de la Suisse romande*, 1895).

L'ÉLECTROTHÉRAPIE a été essayée. Bassereau a faradisé le foie, Semmola a galvanisé le nerf vague, ils ont fait diminuer la glycosurie. D'Arsonval et Charrin ont vu chez des diabétiques la glycosurie diminuer d'un tiers, de moitié, grâce à l'action des courants électriques de haute fréquence (*Soc. de biol.*, 1896).

En résumé, il faut admettre que, par un grand nombre de traitements, on peut faire disparaître la glycosurie ou l'atténuer d'une manière plus ou moins durable, quand il ne s'agit pas d'un diabète lié à la destruction du pancréas. Les diverses formes cliniques, notamment le diabète arthritique et le nerveux, ne sont pas justiciables des mêmes traitements. Ainsi W.-R. Thomas (1) établit judicieusement la distinction entre le diabète hépatique des goutteux florides, dont le foie est gros, congestionné, l'intestin paresseux, que le régime et les alcalins améliorent considérablement, et le diabète nerveux qui frappe les citadins, surmenés par des travaux intellectuels, par les préoccupations, gens ayant eu souvent l'oxalurie et la phosphaturie, auxquels conviennent surtout le repos d'esprit, le séjour à la campagne et les médicaments nervins comme le bromure, l'opium, l'arsenic.

En tout cas, c'est dans l'hygiène qu'il faut chercher surtout les moyens de combattre le diabète. Les médicaments ne sont que des agents de circonstance, des adjuvants qui n'entrent en ligne qu'accessoirement. Bouchardat a pu dire avec quelque exagération : « Le diabétique qui se soigne a autant de chances de vivre longtemps qu'un homme en bonne santé ».

Quoi qu'il en soit, pour traiter d'une manière méthodique et intelligente un diabétique, je ne vois pas de meilleure ligne de conduite que de suivre les indications qui dérivent de la conception pathogénique de M. Bouchard, telle que je l'ai précédemment indiquée, et j'en vais poser les bases.

THÉRAPEUTIQUE PATHOGÉNIQUE. — On doit avant tout se préoccuper d'activer les mutations nutritives, puisque la cause primordiale de l'hyperglycémie est le ralentissement de la nutrition et le défaut d'utilisation du sucre par les tissus.

Ce ralentissement de la nutrition étant congénital, les enfants nés de parents atteints des maladies qu'engendre l'habitude nutritive déviée (goutte, obésité, gravelle et autres affections de même famille) réclament impérieusement la vie au grand air, des soins minutieux de la peau, bains fréquents, frictions, lotions froides, un climat sec, une alimentation modérée et bien choisie. — Il faut bannir l'éducation collégiale ordinaire; car par la sédentarité, l'absence de soleil et de lumière, le surmenage du cerveau, elle est responsable pour une large part des maladies arthritiques qui déciment les classes aisées de notre société.

Si, par négligence d'une telle prophylaxie, un arthritique arrivé à l'âge adulte est devenu diabétique, on prescrira d'abord une hygiène stimulatrice de la nutrition. On recommandera les stimulants physiques du système nerveux (frictions sèches, bains salés, alcalins, sulfureux, bains d'air sec et chaud, bains résineux, massage, hydrothérapie).

(1) *Brit. méd. J.*, 1885.

Si sa position de fortune le lui permet, on l'engagera à entreprendre des voyages, à rechercher les distractions basées sur l'activité physique, il vivra pendant une partie de l'année dans un air froid et vif, sur les montagnes, au bord de la mer (plages du nord l'été, plages méridionales pendant l'hiver).

Le diabète réalisé, quelle part revient à la *diététique* dans le traitement?

On s'imagine qu'avec le régime on fait le traitement du diabète; on ne fait en réalité que le traitement de la glycosurie. La grande indication, il ne faut pas l'oublier, est d'activer la nutrition. Mais, parmi les cures diététiques que nous avons indiquées comme utiles aux diathésiques en général (voir page 560), il en est qui ne conviennent pas ici. Ainsi nous ne songerons pas à la cure de faim, suivie du régime de reconstitution : ce serait dangereux, car, dans le diabète, il y a un ennemi toujours à redouter, l'azoturie avec phosphaturie, que la cure de faim pourrait provoquer. — Suffira-t-il d'activer la nutrition en augmentant les mutations respiratoires et fonctionnelles? Ce serait illusoire: on n'agit ainsi que sur la glycosurie.

Le but doit être d'activer l'assimilation du sucre par la stimulation nerveuse; puis la portion du sucre qui n'est pas assimilée doit être brûlée et éliminée. L'homme fabrique en moyenne 1 850 grammes de sucre en 24 heures, et il est capable d'en consommer 2 550. Mais, la maladie ayant diminué cette aptitude des tissus à consommer le sucre, la consommation tombe à 1 850 grammes. Or les aliments introduisent 250 grammes de sucre par jour; s'il y en a plus, la glycosurie apparaît, transitoire, après chaque repas. Le régime suffit à empêcher cette glycosurie. Mais la maladie augmente, les tissus ne consomment plus que 1 800 grammes : avec un régime ordinaire, il y aura 50 grammes de sucre urinaire; avec un régime approprié, il n'y aura plus de glycosurie. La maladie augmente encore, l'organisme ne consomme plus que 1 600 grammes de sucre; si vous supprimez du régime tous les générateurs du sucre, la glycosurie peut être réduite à des traces de sucre, mais elle est continue malgré le régime. Alors, dira-t-on, à quoi bon le régime? — Il sert à modérer l'hyperglycémie, et c'est déjà rendre un grand service; car, si on ne modère pas celle-ci, les tissus se déshydratent, 1 gramme de sucre ayant besoin pour s'éliminer de 7 grammes d'eau (équivalent de diffusion). Pavy a montré que le maximum de sucre qu'on ait observé chez un diabétique est de 5$^{gr}$,5 pour 1000 de sang, soit 26$^{gr}$,50 pour un homme de 65 kilogrammes. Cette quantité de sucre soustrait aux tissus 185$^{gr}$,50 d'eau pour s'éliminer par le rein; mais une pareille quantité de sucre se reforme aussitôt, et en 24 heures la soustraction d'eau à l'organisme pourrait être de 12 000 grammes. Les boissons abondantes seraient donc utiles, ne fût-ce que pour empêcher la mort par déshydratation.

Le choix des aliments peut modérer l'hyperglycémie, puisqu'il permet de supprimer une partie des générateurs du glycogène. On ne peut les supprimer tous, puisque la viande même contribue à en faire. Mais on peut proscrire parmi les générateurs de glycogène ceux qui n'ont pas d'autre rôle.

On interdira le sucre de canne, le sucre de fruit, le sucre de lait, l'amidon, la dextrine.

La graisse, la gélatine, la protéine, la glycérine seront les bases de l'alimentation.

Toutefois on se gardera d'excès dans deux sens opposés : abus d'albumine,

suppression trop radicale de tous les aliments qui contiennent une certaine quantité de sucre associé à des substances utiles, comme le sont les acides des fruits.

Ainsi, par exemple, Lenné (*Thérap. Monatsch.*, 1897) pense que l'on donne en général trop d'albuminoïdes aux diabétiques, dont les besoins ne dépassent pas ceux de l'homme sain, 1 gramme à 1gr,50 par kilogramme. Il conseille, lorsqu'on n'obtient pas la disparition du sucre par une diète sévère au point de vue des hydrates de carbone, de diminuer la quantité d'albumine ingérée. Mais, pour obtenir le nombre suffisant de calories, il administre les graisses à hautes doses, en les associant aux légumes pour les faire mieux supporter.

L'excès d'alimentation azotée peut à lui seul entretenir la glycosurie chez les arthritiques, et Maurel dit avoir obtenu 10 guérisons et 6 améliorations en ramenant à la ration normale l'alimentation de 16 diabétiques sans les astreindre à un régime exclusif (Trait. du diabète arthritique par le dosage de l'alimentation, *Bull. méd.*, 1896).

On peut donc dire d'une manière générale que l'alimentation ordinaire du diabétique comprend la viande, les poissons, les œufs, les fromages, le beurre, la gélatine, la glycérine, les végétaux herbacés et tous les fruits, sauf le raisin.

On ne doit jamais, dit M. Bouchard, refuser les liquides aux diabétiques; il faut que la soif obtienne chez eux satisfaction, et qu'ils puissent boire chaque fois qu'ils en éprouvent le besoin.

Si le vin pris avec modération est avantageux par l'action tonique qu'il doit à la complexité de sa composition, l'*alcool doit être proscrit*, ajoute M. Bouchard, parce qu'il ralentit la nutrition.

C'est l'eau qui devra être la boisson par excellence, l'eau fraîche surtout.

L'eau sera abondante, car la glycosurie, nous le répétons, est la sauvegarde du diabétique contre l'hyperglycémie.

Si l'eau ordinaire est mal acceptée par le malade, on peut donner l'infusion de genièvre, la macération de quassia ou des eaux minérales à action diurétique éprouvée.

On active encore la polyurie par les grands lavements d'eau froide, qui n'ont pas seulement pour effet d'introduire de l'eau dans l'organisme, mais qui agissent surtout en contractant les vaisseaux abdominaux, en exprimant le sang des viscères qui sont dans le domaine de la veine porte et en faisant refluer ce sang dans la circulation générale, où la tension augmente et met en jeu l'activité rénale.

On stimulera la nutrition en activant les fonctions du foie par l'usage périodique des sels neutres, en prescrivant les iodures alcalins à faibles doses.

Il y a peu de diabétiques qui, au moins pendant les premiers mois après la constatation de leur maladie, résistent à la tentative d'essayer toutes les substances vantées comme capables de guérir le diabète; le résultat trop fréquent de ces essais est de provoquer chez eux des troubles digestifs d'autant plus fâcheux que l'intégrité des fonctions de l'estomac est leur meilleure sauvegarde.

D'ailleurs, il y a une *psychologie spéciale des diabétiques* qu'il faut bien connaître. Tout d'abord, la plupart d'entre eux s'effrayent dès que le diagnostic leur est révélé; ils vont, s'informant de tous côtés des meilleurs remèdes, épuisent les spécialités vantées par leurs amis ou leurs journaux; puis, quand des déconvenues successives leur ont appris que la glycosurie ne diminue que

temporairement sous l'influence des remèdes, ils s'en lassent peu à peu, et, s'ils ne supportent d'ailleurs pas d'incommodités grandes, se rassurent même trop, car ils ne consentent plus à surveiller le régime que le médecin avait réussi à leur faire adopter dans leur période d'effroi. Et cependant c'est le régime qui est leur ancre de salut.

Avant d'entreprendre de soigner un diabétique, il faut l'étudier avec soin non seulement au point de vue de la recherche des symptômes existants, mais dans ses habitudes et son caractère. Le résultat qu'on obtiendra dépend en effet d'une foule de circonstances, la nature même du diabète étant mise à part : la profession, les goûts, l'esprit de l'entourage sont souvent autant d'obstacles à la réussite des conseils que nous donnons.

Pour qu'un diabétique guérisse ou vive avec son diabète sans péricliter, il faut d'abord qu'il ait la volonté de guérir ou de vivre et sache se résigner aux obligations que sa maladie lui crée. J'ai connu deux diabétiques qui ont vécu trente ans avec leur ennemi : c'étaient des hommes énergiques qui avaient, dès le début, envisagé avec stoïcisme la perspective d'une existence spéciale. L'un d'eux me racontait qu'il avait d'abord été profondément découragé ; mais ce qui avait déterminé dans son esprit un revirement favorable, c'était une conversation surprise par hasard entre deux de ses rivaux professionnels ; ceux-ci, le sachant atteint de diabète, le considéraient comme un compétiteur négligeable, voué à disparaître. Il se jura de tromper leurs prévisions et s'imposa les sacrifices nécessaires ; jusque-là, homme de labeur purement intellectuel, n'aimant aucun exercice physique, il alla habiter loin de son laboratoire pour s'obliger à y venir chaque jour à pied, se mit à fendre son bois et à monter l'eau de sa douche. L'autre, qui avait été entraîné par circonstances et un peu par goût dans une série de procès (c'était un Normand), ayant compris les inconvénients des émotions vives, des alternatives fréquentes d'espoir et de désillusion, préféra abandonner les revendications qu'il poursuivait.

Ceux qui sont capables de modifier ainsi complètement leur vie sont des êtres exceptionnels, sinon des sages. Il arrive assez souvent du moins que le médecin, quand il a su être assez persuasif et gagner sur son client un réel ascendant, puisse obtenir de celui-ci l'adoption des HABITUDES HYGIÉNIQUES les plus nécessaires, qui sont les suivantes :

Se coucher de bonne heure, se lever à heure fixe et assez matinale.

Se frictionner chaque jour tout le corps, avant de s'habiller, avec un gant de crin, et avant de se coucher, avec un gant de flanelle imbibé d'un alcoolat aromatique.

Se livrer à des *pratiques hydrothérapiques* variables suivant la saison, les ressources du diabétique et son cas particulier. On peut conseiller toujours les bains frais ou tièdes de 10 à 20 minutes tous les 2 ou 3 jours, additionnés tantôt de carbonate de soude, tantôt de sel marin ou de sulfure de sodium, suivant qu'il existe telle ou telle indication posée par l'état général ou celui de la peau. Les douches froides sont bonnes par séries de 20 jours, 3 ou 4 fois par an pour les diabétiques moyens, assez vigoureux et capables de bonnes réactions. Aux époques convenables on les enverra dans certaines stations thermales prendre des douches chaudes suivies de massage.

L'hydrothérapie répond d'abord à la nécessité de maintenir la peau dans une propreté parfaite, d'assurer le bon fonctionnement de ses glandes et l'activité de sa circulation, toutes circonstances propres à prévenir les dermatoses, aux-

quelles le diabétique est prédisposé, et les auto-inoculations microbiennes. Mais, en outre, ces stimulations cutanées influencent favorablement les échanges nutritifs, par l'intermédiaire du système nerveux impressionné dans ses expansions périphériques.

C'est une nécessité pour le diabétique de prendre une certaine somme d'exercice physique quotidien, au grand air, toutes les fois que le temps le permet. Cet *exercice* doit être *réglementé* : suffisant pour activer les mouvements respiratoires et par suite augmenter les oxydations, *jamais excessif*; car, toutes les fois que l'exercice est poussé jusqu'à la fatigue, il est nuisible à plusieurs points de vue. D'abord l'organisme, encombré de produits de désassimilation insuffisamment oxydés et lents à s'éliminer, se trouve menacé d'auto-intoxication; on a vu le coma survenir promptement après un surmenage physique chez des diabétiques. Ensuite le diabétique a un système nerveux qui s'épuise vite; l'asthénie est pour lui une menace constante. Enfin des refroidissements, difficiles à éviter chez les individus qui, comme arthritiques et souvent comme obèses, ont des sudations profuses, exposent les diabétiques à contracter après des exercices violents des catarrhes des voies respiratoires ou des pneumonies.

On peut donc conseiller surtout la promenade et, suivant l'âge et la condition du malade, suivant la résistance qu'il paraît avoir, les jeux de plein air (boule, paume), la chasse. — Trousseau notait que, à l'époque des chasses, les glycosuriques de sa clientèle « cessaient de boire et d'uriner avec autant d'abondance, retrouvaient leurs forces, leur appétit, récupéraient, malgré les fatigues, leurs facultés viriles perdues dès le début de la maladie ». — Utiles sont l'équitation, la bicyclette à allure modérée; mais ici il faut redouter l'entraînement et les refroidissements. Dreyfus-Brisac [1] plaide en faveur du billard et, pour les femmes, rappelle que Bouchardat leur conseillait « les travaux les plus actifs du ménage..., les jeux de volants — nous dirions aujourd'hui le tennis, — le piano à pédale, la danse, sans oublier le jardinage ».

Le diabétique doit veiller attentivement à ne pas laisser de porte ouverte aux infections secondaires. L'hygiène de la bouche comporte le nettoyage des dents après chaque repas, les gargarismes et poudres dentifrices antiseptiques, l'extinction des foyers suppuratifs que provoquent si souvent chez eux les stomatites et gingivites. Les érythèmes et eczémas, qui affectent fréquemment leurs organes génitaux et que le prurit transforme en excoriations, seront prévenus par des soins de toilette minutieux et guéris le plus vite possible. En un mot, aucune plaie n'est insignifiante et ne doit être négligée. On n'en doit donc pas créer d'inutiles dans un but thérapeutique, et *on n'appliquera jamais de vésicatoire* à un diabétique.

Dans le même ordre d'idées, vous devrez vous hâter de faire disparaître les catarrhes accidentels des voies respiratoires qui peuvent, chez le diabétique, servir de porte d'entrée à l'infection tuberculeuse.

Puis vient la question capitale du RÉGIME ALIMENTAIRE, dont j'ai exposé plus haut les principes, mais qu'il convient de formuler avec plus de détails.

Au début du traitement de tout diabétique, à moins qu'il ne soit arrivé à la période consomptive, et si rien dans l'analyse de ses urines (acétone en quantité élevée, azoturie excessive) ne vous fait craindre l'auto-intoxication et le coma, vous soumettrez le malade pendant 10 jours à un *régime d'épreuve* aussi sévère

(1) *Thérapeutique du diabète sucré* (1896).

que possible, afin de vous assurer du résultat qui peut être obtenu au point de vue de la diminution ou de la disparition du sucre.

C'est le régime sarco-adipeux exclusif, sinon aussi rigoureux que l'avait formulé Cantani. Le diabétique ne prendra que des viandes, des poissons, des œufs, des graisses; il boira de l'eau additionnée d'un peu de vin ou de café (sans sucre bien entendu). On lui supprimera tous les féculents et les farineux, y compris le pain, le sucre et tous les fruits.

Cette diététique sévère réussit-elle à supprimer la glycosurie, vous en conclurez à la bénignité du diabète et à la possibilité de l'enrayer sans faire intervenir les médicaments. Dans le cas contraire, vous aborderez les cures médicamenteuses.

Quoi qu'il en soit, on ne continue pas à exiger le régime de Cantani et on institue un *régime mixte habituel*, combiné de façon à introduire dans l'économie le moins possible de générateurs du sucre, sans amener cependant le dégoût par la satiété d'une alimentation trop uniforme et la dyspepsie par des aliments trop exclusivement azotés.

Vous donnerez donc des potages au bouillon gras avec des jaunes d'œufs et des légumes herbacés.

Les viandes (400 à 500 grammes par jour) comprendront de la viande de boucherie, de la volaille ou du gibier frais, des cervelles, des ris de veau, de la charcuterie (moins souvent), des viandes fumées ou du jambon. Vous conseillerez les poissons d'eau douce ou de mer, les crustacés et les mollusques (sauf les huîtres, riches en glycogène), les œufs, les graisses (100 à 200 grammes par jour), notamment les graisses d'animaux, l'huile et le beurre, par suite les conserves à l'huile, ainsi que les rillettes, le pâté de foie gras.

Comme légumes on autorise les herbacés cuits ou crus (chicorée, pissenlit, scorsonère, laitue, escarole, mâche, cresson), les artichauts, les crosnes, les haricots verts; plus rarement les choux, choux de Bruxelles, choux-fleurs, choucroute, salsifis. Les épinards et l'oseille, riches en acide oxalique, étaient recommandés par C. Paul et sont autorisés par A. Robin. Bouchardat les repoussait. Les asperges sont tenues en suspicion par tout le monde. Les légumes auront été bouillis à grande eau et égouttés (Dreyfus-Brisac). Pour les accommoder on se servira de beurre, de crème, de jus de viande, de jaunes d'œufs.

Le dessert comporte les fromages de toutes sortes, les crèmes sans sucre, les amandes, noix et noisettes, olives et pistaches.

Quant aux fruits, les opinions sont partagées. Dans les petits diabètes la plupart des médecins autorisent les fruits les moins sucrés (pêches, abricots, certaines prunes, fraises et framboises, pommes); ils interdisent toujours les raisins, cerises, figues, dattes, melons. J'ai dit que M. Bouchard autorisait tous les fruits, sauf le raisin.

La question du pain est résolue à peu près de la même façon par la plupart des auteurs modernes. Le pain ordinaire, dont 100 grammes fournissent 60 grammes de sucre, est interdit en principe. Le pain de gluten, qui renferme au moins 20 pour 100 d'amidon et dont 100 grammes fournissent 27 à 51 grammes de sucre (Mayet), est désagréable au goût, difficile à mastiquer, à insaliver et à digérer; la plupart des diabétiques l'abandonnent vite. Les pains d'amandes de Pavy et de Seegen sont coûteux et indigestes; indigeste aussi le pain de son de Prout. L'échaudé, le pain de soya hispida renferment

40 à 50 pour 100 d'hydrates de carbone. Ebstein recommande l'aleurone, composée d'une albumine végétale, l'aleuronat, mélangée à un peu de farine de froment : ce produit contient 50 à 60 pour 100 d'albuminoïdes et peu d'amidon; il peut servir de pain, et en poudre il peut remplacer la farine pour préparer les potages et les sauces. Assez répandu en Allemagne, il l'est encore bien peu en France. Chez nous on permet en général 100 à 150 grammes de pommes de terre cuites à l'eau, ou au besoin 150 grammes de pommes de terre et 25 grammes de mie de pain (A. Robin), ou encore de 40 à 80 grammes de croûte par jour (Dreyfus-Brisac, Dujardin-Beaumetz, Lecorché). La mie contient notablement moins de fécule que la croûte, mais on mange moins de celle-ci.

Reste l'important article des boissons. On a dit, avec raison, que le diabétique doit boire à sa soif, parce qu'il faut une quantité déterminée du liquide pour entraîner l'excès de sucre contenu dans le sang. Mais c'est seulement l'eau ou les boissons aqueuses (tisanes non sucrées de quassia, quinquina, petite centaurée) que le diabétique peut consommer à discrétion. Il faut être réservé dans l'usage du vin (une bouteille par jour au plus) à cause de l'aptitude du foie à devenir cirrhotique; il convient d'interdire l'alcool, la bière, le cidre et bien entendu les vins mousseux sucrés.

Le lait était considéré comme nuisible par Bouchardat, parce que sa lactose serait génératrice du sucre. On sait qu'au contraire l'Anglais Dongkin avait institué une cure du diabète par l'usage exclusif du lait écrémé. De nos jours, une appréciation intermédiaire règne au sujet du rôle que peut jouer le lait dans le régime des diabétiques. Charrin et Guilleminot ont rapporté des faits qui semblent prouver que non seulement le régime lacté ne provoque pas la glycosurie, mais qu'il en favorise plutôt la diminution (1). W. Œttinger a cité plusieurs exemples de diabétiques chez lesquels le régime lacté total ou partiel, nécessité par une complication intercurrente (néphrite, myocardite, cirrhose), a fait disparaître ou atténué la glycosurie tantôt passagèrement, tantôt de façon durable. Il conseille donc de ne pas exclure d'emblée et de parti pris du régime des diabétiques l'usage du lait avant de s'être renseigné par l'analyse des urines sur les modifications que son emploi peut amener dans la glycosurie. S'il n'augmente pas la glycosurie, il pourra rendre les plus grands services pour combattre certaines formes de dyspepsie et, « sans parler de l'utilité du régime lacté chez le diabétique atteint de lésions rénales ou cardiaques avec troubles de la compensation, ainsi que chez le diabétique cirrhotique, utilité qu'on ne saurait contester, on trouvera aussi dans le lait, pour le diabétique valide, un aliment qui rendra le régime souvent moins difficile à supporter (2) ». On ne saurait mieux dire.

Tel est dans ses détails le programme hygiénique et alimentaire qui convient à la moyenne des diabétiques.

Quant à la cure médicamenteuse, je la crois secondaire dans la plupart des cas, et je conclurai comme Trousseau qu'avec une hygiène et un régime bien entendus, aidés par l'action de médicaments — de quelques médicaments — sagement et prudemment administrés, nous pouvons espérer guérir un petit nombre et soulager un très grand nombre de diabétiques.

Lorsque la glycosurie n'est pas enrayée par l'hygiène et le régime ou quand,

(1) Charrin et Guilleminot, *Société de biologie*, 1896.
(2) W. Œttinger, Le régime lacté chez les diabétiques. *Semaine médicale*, 1897.

l'ayant été pendant un certain temps, elle reparaît, je soumets les diabétiques à des cures successives et alternatives des médicaments suivants :

Bicarbonate de soude (5 à 10 grammes par jour), en 2 ou 3 prises, une demi-heure avant les repas; — benzoate de lithine ($0^{gr},50$), le soir au moment du coucher, dans une boisson chaude.

Quinine (chlorhydrate, sulfate ou valérianate), $0^{gr},20$ à $0^{gr},40$ par jour, en même temps que deux des repas.

Phosphates de soude et de potasse (1 gramme) au moment des repas.

Chez les sujets particulièrement nerveux, je conseille des cures discrètes d'antipyrine et de bromure de potassium, alternant avec les précédentes.

Ces cures sont séparées par des intervalles égaux de repos.

S'il y a disparition des réflexes patellaires, il y a indication à employer le sulfate de strychnine (4 à 6 centigrammes par jour), associé à d'autres médicaments névrosthéniques (quinine et codéine).

Si l'amaigrissement se montre, l'arsenic (arséniate de soude, arsénite de potasse) et la valériane trouvent leur place.

Dans les grandes polyuries on peut insister sur l'opium associé à la belladone.

L'insomnie sera utilement combattue par le sulfonal, auquel d'ailleurs on a attribué quelque efficacité contre la glycosurie.

Si la tuberculose pulmonaire apparaît, la créosote, dissoute dans l'huile de foie de morue ou l'huile de faîne et surtout en lavement, émulsionnée dans du lait, convient à la dose de $0^{gr},80$ à $1^{gr},20$ *pro die*.

On n'oubliera jamais que beaucoup de diabétiques succombent par infections secondaires (phlegmon, anthrax, gangrène) : toute excoriation sera soigneusement pansée et guérie aussi vite que possible par les procédés antiseptiques.

On a longtemps cru que les opérations chirurgicales ne réussissaient jamais chez les diabétiques. Depuis l'usage courant de l'antisepsie et de l'asepsie, on a obtenu des succès assez nombreux pour ne pas hésiter à pratiquer les interventions nécessaires (cataractes, amputation pour gangrène, appendicite, etc.) [1].

Le TRAITEMENT DU COMA DIABÉTIQUE comprend : 1° des *mesures préventives* : éviter les émotions trop vives et les fatigues excessives, se défier de la diète carnée et de toute alimentation trop exclusive, tolérer, quand il y a apparition d'acétone dans l'urine, une alimentation plus riche en hydrocarbures (F. Hirschfeld), laisser boire les diabétiques à leur soif. Récemment encore Munson a publié des cas où l'exclusion radicale des hydrocarbures a été un des facteurs les plus actifs des symptômes cérébraux, dont l'expression clinique est le coma mortel (Influence of diet in a case of diabetes mellitus, upon the abnormal constituants of urine, etc., *Journ. Amer. of med. Assoc.*, 1897).

Chez le diabétique, qui présente certains symptômes de nature à faire craindre l'approche du coma (constipation opiniâtre, avec météorisme intestinal, pesanteur ou douleur gastrique, anorexie, langue saburrale et acétonurie), M. P. A. Teschemacher (de Neuenahr) recommande l'administration fréquente de lavements d'un demi-litre d'eau additionnée de 10 à 40 grammes de glycérine, la restriction de l'alimentation gastrique à un peu de thé de bœuf, quelques gor-

(1) RICKMANN, *Godlee med. Chir. Transact.*, LXXVI, p. 57.

gées de vin ou de cognac, de petits morceaux de glace et l'alimentation rectale par quatre lavements quotidiens composés d'œufs, de vin, de bouillon, de somatose et d'un peu de sel.

2° *Traitement des accidents réalisés.* — M. Lancereaux le résumait en l'emploi des drastiques et des diurétiques pour combattre l'auto-intoxication complexe qu'il compare à l'urémie, les inhalations d'oxygène contre la dyspnée, les injections hypodermiques de caféine et d'éther pour lutter contre la paralysie cardiaque, les stimulations de la peau.

Depuis qu'on s'est beaucoup occupé de l'intoxication acide, on a songé à combattre le coma diabétique par les alcalins à haute dose. Mais pour arriver à alcaliniser le sang par la voie stomacale, il faudrait administrer des doses de bicarbonate de soude presque colossales; Roque, Devic et Hugounenq ont calculé théoriquement qu'en supposant les cas les plus favorables il faudrait donner 70 à 100 grammes de bicarbonate de soude par jour pour augmenter l'alcalinité du sang de moitié, ce qui était nécessaire dans le cas cité par eux (cf. p. 524). Aussi Stadelmann, dès 1885, a-t-il préconisé l'emploi des alcalins à hautes doses en injections sous-cutanées et intra-veineuses. On a injecté des solutions de chlorure de sodium à 7 pour 100 contenant 10 à 30 pour 100 de bicarbonate de soude. M. Lépine a essayé plusieurs fois cette thérapeutique. Dans un cas (*Semaine médicale*, mars 1897) le malade a reçu en 24 heures 75 grammes de bicarbonate de soude par la bouche, 20 grammes en deux litres d'infusion intra-veineuse, soit au moins 90 grammes de sel sodique qui a été certainement absorbé; car le liquide recueilli dans l'estomac à l'autopsie n'était pas alcalin. Malgré cette dose colossale de bicarbonate de soude, l'urine n'a pas cessé d'être acide. On peut juger par là de l'excessive acidité des humeurs dans ces cas. La diurèse n'a pu être obtenue, malgré l'association de la caféine. Le malade est sorti pendant quelques heures du coma (ce qui pourrait être utile pour permettre à un patient de tester); mais il n'en a pas moins succombé. Hesse n'a pas obtenu un meilleur résultat. Dickinson a injecté un sérum contenant du chlorure de sodium, du chlorure de potassium artificiel, du sulfate, du phosphate et du bicarbonate de soude; il n'a pas été plus heureux[1]. Reynolds prescrit une solution de citrate de potasse, dont le malade doit prendre une quantité correspondant à 5 grammes de ce sel par heure. Il a dû deux succès à ce traitement (*Medical Chronicle*, août 1891).

Minkowski, qui avait échoué dans deux cas, a cependant obtenu un succès.

Il serait *indispensable* en tout cas de commencer ce traitement alcalin intensif dès le début des accidents prémonitoires.

On devrait pratiquer l'infusion intra-veineuse de plus de deux litres de solution chlorurée (7 grammes) et alcaline (10 grammes de bicarbonate de soude) dès qu'il y a des troubles dyspnéiques et de l'inappétence, révélant l'intoxication acide (Lépine).

(1) Lépine, *Revue de médecine*, 1888, et *Semaine médicale*, 1887. — Hesse, *Berlin. klin. Woch.*, 1888. — Dickinson, *Société clin. de Londres*, 1890.

## PSEUDO-DIABÈTES

(POLYURIES INSIPIDES AVEC ÉLIMINATION DE SUBSTANCES ORGANIQUES ET SALINES)

La polyurie persistante ou *diabète insipide* est un symptôme commun à un grand nombre d'états pathologiques : un trouble de l'innervation. des altérations de l'appareil sécréteur de l'urine, une dyscrasie sanguine commandée elle-même par une perturbation intime de la nutrition générale, peuvent donner naissance à la polyurie; nous devons donc renvoyer, pour l'éclaircissement de la question complexe de certaines polyuries, à ceux de nos collaborateurs qui traiteront les affections du système nerveux et de l'appareil urinaire. Nous ne retiendrons que les formes de polyúrie qui semblent avoir un rapport avec les troubles primitifs de la nutrition.

MM. A. Laveran et J. Teissier donnent la classification suivante du diabète insipide : 1° diabète insipide vrai (diabète de Cullen, de Lister et d'Andral) ou hydrurie sans augmentation des matériaux solides dans les urines; 2° diabète albumineux; 3° diabète azoturique ou avec excrétion surabondante des matériaux organiques; 4° diabète avec élimination exagérée de substances salines[1]. De ces quatre groupes nous n'avons à nous occuper ni du diabète insipide vrai ou hydrurique des névropathes, ni du diabète albumineux (ou leucomurique, Gubler), qui n'est que le symptôme d'une néphrite interstitielle ou de troubles dyspeptiques chez des goutteux.

Nous retiendrons les diabètes organiques avec inosurie ou azoturie et les diabètes qu'on peut appeler salins ou minéraux (D. phosphatique, oxalique, etc.).

### *PSEUDO-DIABÈTES AVEC ÉLIMINATION DE SUBSTANCES ORGANIQUES*

#### DIABÈTE INOSURIQUE

On a décrit sous le nom de diabète inosurique (Gallois, Harley) des cas où l'*inosite*, sucre musculaire, est éliminée par les urines.

On peut chez des sujets sains, au moyen de boissons aqueuses abondantes, retirer l'inosite des tissus comme par un véritable lavage et la faire apparaître dans les urines, tandis qu'à l'ordinaire elle disparaît dans l'organisme par oxydation. Eichhorst (de Zurich) parle d'une malade atteinte de diabète insipide qui urinait en moyenne chaque jour 13,700 centimètres cubes d'une urine dans laquelle on constatait une excrétion quotidienne de plus de 0$^{gr}$,20 d'inosite[2].

« Il n'est pas irrationnel, disent Laveran et Teissier, d'admettre que le sucre musculaire peut apparaître dans les urines sous l'influence d'un désordre spécial de la nutrition et que sa présence dans le sang peut être une cause de polyurie au même titre que la glycémie et que l'azotémie. »

(1) *Traité de pathologie médicale*, 2e édit.
(2) EICHHORST, *Traité de pathologie et de thérapeutique*, trad. française.

### DIABÈTE AZOTURIQUE

Nous avons parlé de l'azoturie dans le diabète sucré. Il nous reste à décrire un état pathologique qui, par ses principaux symptômes, se rapproche beaucoup du diabète sucré, mais dans lequel les urines, ne contenant pas de sucre, éliminent d'une façon permanente une quantité excessive d'urée; c'est le *diabète azoturique* (Demange), qui porte encore les noms de *diabète insipide avec azoturie* (R. Willis), *polypissurie* (Falck), *azoturie essentielle* (Lecorché).

A partir du moment où Thomas Willis eut découvert l'existence du sucre dans les urines des malades atteints de consomption chronique avec urines abondantes et soif excessive, il resta un groupe de malades offrant les mêmes symptômes, mais dont les urines ne contenaient pas de sucre. On les désigna en bloc par la rubrique de diabète insipide jusqu'en 1838, où un autre Willis (Robert) distingua parmi eux trois catégories : la polyurie avec augmentation d'urée ou azoturie, la polyurie avec diminution de l'urée ou anazoturie, et la polyurie avec excrétion d'une quantité normale d'urée ou hydrurie.

Une nouvelle classification réduite à deux formes était proposée en 1853 par Falck, qui admettait la polypissurie ou polyurie avec augmentation de la densité de l'urine (azoturie) et la polydiluturie ou polyurie avec diminution de cette densité (urée diminuée).

Bouchardat consacra divers travaux à cette variété de diabète insipide, qu'il considéra comme une forme nouvelle de consomption.

Parmi les auteurs français qui se sont depuis occupés de la question, nous citerons Miquel, Kien et Kiener, M. Fernet, Bourdon, M. Hayem, M. Bouchard qui fit à la Faculté en 1874 des leçons publiées par M. Landouzy, M. Lecorché, M. Demange (1878).

**Étiologie.** — Le diabète azoturique a été vu plus souvent dans le sexe masculin. Bon nombre de cas de polyurie simple des enfants seraient en réalité des polyuries avec azoturie (Lecorché).

Par contre, M. Bouchard a attiré l'attention sur une azoturie sans polyurie pouvant se montrer pendant l'adolescence chez les jeunes filles et dont nous donnerons la description à propos du diagnostic. Mais c'est entre vingt et quarante ans qu'on a observé surtout la polyurie avec azoturie; on en connaît un cas à soixante-cinq ans. La cause la moins discutable est l'influence nerveuse : émotions morales telles que celles qui résultent de la mort d'un être aimé, d'une perte d'argent, d'une ambition déçue, d'un grand danger couru (frayeur par suite d'une chute à la mer, Rendu), douleurs physiques (M. Lecorché invoque pour en expliquer l'influence des expériences de Magendie amenant l'excrétion d'urée en excès par la production d'une douleur expérimentale).

M. Bouchard a noté l'action étiologique de la commotion cérébrale, comme Tood, et les tumeurs cérébrales d'origine syphilitique. M. Hayem a vu la polyurie avec azoturie succéder à une paralysie par lésions cérébrales. L'azoturie existait chez un malade atteint de myélite hyperplasique avec sclérose du bulbe (Lecorché).

Les autres causes de polyurie azoturique invoquées par divers auteurs sont les excès alcooliques (Kien), les variations extrêmes de température, les vers

intestinaux, la masturbation (Fernet), des grossesses nombreuses. A ce propos M. Demange cite les recherches de Quinquaud, qui a montré que la quantité d'urée excrétée par la femme enceinte est de beaucoup supérieure à la moyenne de l'urée excrétée hors l'état de grossesse.

*Symptômes.* — Les individus atteints de polyurie avec azoturie présentent un tableau clinique presque identique à celui du diabète sucré le plus classique, si bien que le diagnostic entre ces deux états morbides est impossible sans l'analyse des urines. On trouve en effet chez ces malades, outre la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, l'autophagie, la sécheresse de la peau et des troubles nerveux, ainsi que des complications telles que la phtisie à marche rapide. Toutefois quand, mis sur la voie du diabète par cet ensemble symptomatique, on s'empresse d'examiner les urines, on est surpris de n'y point trouver de sucre malgré plusieurs analyses, mais toujours on y constate une quantité excessive, parfois énorme, d'urée.

Le début de la polyurie azoturique est difficile à préciser dans la moitié des cas, mais dans les autres la maladie débute brusquement; un malade de M. Bouchard éprouve un jour une faim dévorante deux heures après être sorti de table rassassié, et dès lors l'azoturie est constituée chez lui. Un malade de M. Rendu souffre d'abord de sueurs profuses, puis la polyurie s'installe; chez d'autres malades, une soif inextinguible est le premier symptôme.

M. Lecorché croit la soif moins ardente que dans le diabète sucré, mais pourtant des malades absorbent de 5 à 6 litres (Lasègue, Kiener), 12 et 15 litres (Kien et Kiener), même 30 à 40 litres (Bouchard).

La quantité d'urine émise, toujours inférieure à celle des boissons absorbées, quelquefois n'égalant pas la moitié de celles-ci (Bouchard), varie de 4 litres (Hayem) à 15 et 20 litres (Kien); augmentant par les émotions et les boissons, la polyurie est d'autant plus élevée que le chiffre quotidien d'urée excrétée est plus considérable.

L'urine, qui a une couleur jaune plutôt claire que foncée, la saveur âcre et amère de l'urée et non la saveur sucrée du diabète glycosurique, est transparente à l'émission et franchement acide; mais elle devient par le repos trouble et alcaline avec une odeur ammoniacale; la perte de la transparence tient à la présence du mucus et à une assez abondante desquamation épithéliale des bassinets et des uretères, par suite de l'irritation que détermine sur leur muqueuse une urine trop riche en matières excrémentitielles. Les sédiments sont composés surtout d'acide urique et d'urates, accessoirement d'oxalate de chaux. La densité de l'urine varie de 1 002 à 1 050, en moyenne 1 010 à 1 020; elle est d'autant élevée que la polyurie est moindre.

Le chiffre de l'urée varie de 55 à 155 grammes; la moyenne est de 50 à 90 grammes. L'acide urique n'est que rarement en grand excès, cependant Bouchardat a trouvé jusqu'à 6 grammes. Les matières extractives azotées sont aussi en excès : uroxanthine, créatinine, etc. On a trouvé des chiffres de 58 à 88 grammes de matières extractives. L'urochrome est en quantité normale (Bouchard). Les chlorures montent à 15 et 50 grammes et les phosphates à 5 et 9 grammes. Ces proportions excessives de déchets sont expliquées en grande partie par la polyphagie qui est parfois extraordinaire. Lasègue a vu un malade qui consommait 10 livres de pain par jour.

L'appétit boulimique se maintient jusqu'au jour où le tube digestif est sur-

mené; alors les troubles gastro-intestinaux sont, comme chez le diabétique glycosurique, le prélude de la faillite de l'organisme.

Tout en donnant satisfaction à son appétit formidable, le polyurique azoturique est constamment fatigué, d'une faiblesse croissante et toujours maigre; il s'amaigrit lentement sans avoir traversé la phase d'embonpoint du diabétique. Cependant A. Woss (*Berlin klin. Woch.*, janv. 1891) a publié un cas de coexistence de diabète insipide et d'obésité chez une jeune fille. La polyurie (5 à 7 litres) durait depuis 6 ans et l'adipose allait en croissant.

Le polyurique azoturique n'a pas la langue sèche et noirâtre, les gencives saignantes et les dents cariées. Mais sa peau est pâle et sèche; sur son visage jaunâtre aux pommettes injectées se lisent la langueur et le découragement; ses mains sont souvent violacées. Avec un pouls petit, une respiration peu active qui rend les efforts de la marche surtout ascensionnelle presque impossibles, on peut trouver une température inférieure à la normale de quelques dixièmes de degré.

Le cortège des troubles nerveux est d'autant plus remarquable que c'est par eux qu'on est souvent mis sur la piste du diagnostic d'un diabète sucré avant d'être ramené à celui de polyurie azoturique par l'analyse des urines. Les principaux accidents nerveux sont la céphalée continue ou intermittente, des névralgies intercostales ou des membres inférieurs, tantôt une hyperesthésie cutanée avec prurit (Hebra), tantôt une anesthésie tactile avec hyperalgésie et thermo-hyperesthésie de la peau et des muqueuses (Lasègue); on a noté des troubles sensoriels : perte du goût et de l'odorat, photophobie ou amblyopie sans lésion visible à l'ophtalmoscope ou avec apoplexie rétinienne (Galezowski). L'impuissance est presque constante (Vogel, Bouchard). Les règles sont supprimées dès le début (Vogel), ou seulement à la période cachectique (Lecorché), quelquefois conservées.

On peut observer de véritables crises d'hyperhidrose qui ont l'allure d'une perversion névro-sécrétoire. La sueur émise est normale (Leparquois, Étude sur le diabète azoturique compliqué de sueurs, *Th. de Paris*, 1892).

On a encore signalé du tremblement, des mouvements convulsifs limités ou généralisés et survenant par accès, un état comateux aboutissant à la mort.

Les troubles cérébraux sont précoces; outre la céphalée, l'insomnie, des vertiges, fatigue cérébrale croissante, perte de la mémoire, déchéance intellectuelle progressive jusqu'à l'idiotie et l'imbécillité (Bouchard).

La marche est ordinairement chronique; la maladie peut rester 10 ans stationnaire (Kien); on sait d'ailleurs rarement à quelle époque elle a débuté, puisque sa découverte est en général un effet du hasard; l'attention est attirée tantôt par la boulimie, la soif, la polyurie ou l'amaigrissement, quand ce n'est pas une suppression inexplicable de la puissance génitale qui met sur la voie, comme dans un cas de M. Bouchard où un homme marié depuis six mois n'avait pu avoir de rapprochement avec sa femme.

Après des périodes d'amélioration trompeuse, la cachexie survient par suite de l'amaigrissement squelettique, le malade s'alite définitivement avec des œdèmes : l'azoturie alors a cessé par suite même de la perte de l'appétit et de la digestion, la polyurie et la soif pouvant persister. La mort peut survenir par les progrès du marasme avec accidents hémorragiques (pétéchies, épistaxis, hémoptysies) ou gangréneux; quelquefois par des accidents nerveux convulsifs ou comateux, le plus souvent par une phtisie pulmonaire à marche rapide

comme dans le diabète sucré. On a vu la guérison survenir soit par intercurrence d'une maladie fébrile : fièvre intermittente, fièvre éruptive, pneumonie (Bouchard), soit par l'action d'un médicament : la valériane (Bouchard), l'opium (Hayem).

M. Lecorché a admis une forme aiguë pouvant ne durer que deux ou trois semaines. M. Demange pense que ces cas sont des polyuries azoturiques passagères comme on en voit dans certaines convalescences.

Le **diagnostic** est à faire avec le diabète sucré, le diabète hydrurique ou polyurie insipide, les diverses polyuries symptomatiques d'affections nerveuses avec ou sans lésions, de la néphrite interstitielle. Outre les symptômes particuliers à quelques-uns de ces états morbides, c'est l'analyse des urines, le dosage de l'urée et des matières extractives fait régulièrement à plusieurs reprises pendant un temps suffisant, qui sera la base du diagnostic.

On ne doit pas confondre la polyurie azoturique avec l'azoturie sans polyurie symptomatique de divers états de dénutrition intense (gastrite, dilatation de l'estomac, tuberculose).

On doit distinguer aussi de la polyurie azoturique un état morbide que M. Bouchard a décrit [1] plus spécialement sous le nom d'*azoturie sans polyurie*. Cet état est confondu généralement avec la chlorose, il s'observe surtout dans l'adolescence, plus particulièrement chez les jeunes filles, et il est caractérisé par une faiblesse générale avec tristesse, hypocondrie, sécheresse et teinte terreuse de la peau, sensibilité excessive au froid, perte de l'appétit sans trouble dyspeptique, constipation, amaigrissement rapide, souvent excessif, apyrexie. Les urines sont en quantité normale ou peu diminuées; leur densité est très élevée; M. Bouchard l'a vue monter jusqu'à 1049; elles contiennent de l'urée, des matières extractives et de l'acide phosphorique en excès [2].

Le **traitement** de la polyurie azoturique doit se proposer avant tout de lutter contre la dénutrition excessive. Un régime approprié surtout azoté, et dont il n'est pas nécessaire de supprimer les féculents, sera institué. Le repos doit être absolu au lit [3].

On a essayé les capsules surrénales, avec succès dans un cas de diabète insipide au cours d'une grossesse (W. Clark, *Brit. med. J.*, janvier 1895).

Comme médicaments antidéperditeurs, la quinine, l'arsenic, l'opium, la valériane ont été surtout employés. M. Bouchard a réussi à guérir par des doses fractionnées de 8 à 30 grammes d'extrait de valériane par 24 heures. On peut reprocher à l'opium, que préconisent MM. Hayem et Lecorché, de diminuer l'appétit et par suite la polyphagie, qui est la sauvegarde du malade. La codéine vaut mieux, associée surtout à la strychnine, excellent tonique du système nerveux.

L'iodure de potassium ne serait indiqué que dans des cas où la syphilis paraîtrait être la cause de l'état morbide, comme M. Bouchard l'a signalé; encore faudrait-il administrer avec prudence ce médicament qui active la dénutrition.

(1) *Tribune médicale*, 1873.
(2) *Exposé des titres scientifiques*, 1873.
(3) A. Robin. Traitement de l'azoturie (*Traité de thérapeutique appliquée*, 1895).

## *PSEUDO-DIABÈTES AVEC ÉLIMINATION DE SUBSTANCES SALINES*

### DIABÈTE PHOSPHATURIQUE

La phosphaturie, qui a été décrite par M. J. Teissier sous le nom de *diabète phosphatique* (1), est généralement symptomatique d'une dénutrition phosphatée sous l'influence de la tuberculose pulmonaire et ganglionnaire ou d'une maladie nerveuse.

Quand les urines contiennent des phosphates en excès, on y remarque souvent des paillettes brillantes tenant à la présence de gros cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien et une légère couche irisée à la surface, surtout s'il y a en même temps excès d'urates et oxalurie. Ces urines deviennent rapidement alcalines.

MM. Laveran et J. Teissier (2) divisent en trois catégories les faits de phosphaturie, qu'ils désignent en bloc sous la rubrique diabète phosphatique.

1° Il y a des cas de polyurie avec déperdition exagérée des phosphates à bases alcalines dans diverses affections du système nerveux avec ou sans lésions organiques.

2° Il y a des individus qui meurent tuberculeux après avoir traversé toutes les phases de la consomption. Au fur et à mesure de l'évolution tuberculeuse, la déminéralisation du parenchyme pulmonaire s'accentue progressivement, et il y a relation étroite entre la tuberculose et la phosphaturie, ainsi que le prouvent les travaux de Marcet (de Londres) et de G. Daremberg sur la constitution chimique des crachats des tuberculeux.

3° Des individus affectés de polyurie phosphaturique ont été glycosuriques ou le deviennent plus tard; chez ces malades, qui ont plusieurs des symptômes du diabète sucré (troubles de la vue, altérations cutanées), le diabète phosphatique serait, suivant J. Teissier, un diabète sucré latent, « le diabète phosphatique pouvant être la conséquence d'un dédoublement dans le sang de la glycose en acide lactique, condition qui favoriserait la dissolution et par conséquent l'élimination des phosphates ».

4° Enfin MM. Laveran et Teissier signalent une forme juvénile de diabète phosphatique, comme l'oxalurie avec laquelle elle coïncide fréquemment, et qui, accompagnée souvent d'un excès d'élimination d'acide urique ou d'une légère déperdition albumineuse, serait symptomatique de la diathèse urique et prémonitoire parfois de la goutte. La phosphaturie, qui implique nécessairement l'idée d'un certain degré de phosphatémie, suffit pour expliquer la plupart des symptômes diabétiques observés : polyurie, polydipsie, etc. Des expériences très nettes l'ont démontré.

Parmi les quatre formes de phosphaturie admises par ces auteurs, la seconde et la troisième sont celles dont le pronostic est le plus grave.

Le **traitement** de la phosphaturie dépend évidemment de la cause qui l'engendre; il faut enrayer la déperdition minérale en diminuant la production des

(1) Thèse de Paris, 1886.
(2) *Nouveaux éléments de pathologie médicale*, 1889.

acides (cas du diabète latent), en combattant l'infection (cas des tuberculeux), en calmant le système nerveux à l'aide des nervins. Comme agents de récrémentition, on utilisera les aliments riches en phosphates (céréales, poisson, œufs), on donnera les phosphates solubles (¹).

Pour l'**oxalurie** (ou **pseudo-diabète oxalurique**), nous renvoyons à la page 579, où nous l'avons étudiée avec les dyscrasies acides.

# CHAPITRE VI

## GOUTTE

***Historique.*** — Les anciens connaissaient bien la goutte, nous en avons pour garants tant de passages des moralistes et des poètes comiques et satiriques, sans compter les descriptions des médecins ! Mais il est certain que ceux-ci ont confondu bien souvent la goutte avec toutes les affections douloureuses, rhumatismales et autres, des jointures. On dit qu'Arétée de Cappadoce, qui vivait au Iᵉʳ siècle de l'ère chrétienne, établit le premier une distinction au point de vue du siège entre l'*arthritis*, comprenant la douleur commune à toutes les jointures, et la *podagre*, qui caractérise la douleur du pied ; il eut le mérite de bien saisir la cause hygiénique et l'origine interne de cette douleur du pied ; il n'est point dupe des malades qui l'attribuent soit à une chaussure trop étroite, soit à une marche forcée ou à un coup.

Cœlius Aurelianus, qui écrivait au VIᵉ siècle, donne la première description précise des caractères qui différencient l'arthrite goutteuse du pied des autres douleurs articulaires : le gonflement de la jointure, la rougeur, la déformation des orteils, leur incrustation pierreuse, les ulcérations de la peau qui en découlent.

L'étiologie et la pathogénie sont scrutées à la même époque par les médecins de l'école d'Alexandrie.

Avec Alexandre de Tralles, on apprend que la douleur est causée par un afflux de sang qui distend l'articulation ; qu'on peut lui opposer, outre la saignée, l'usage interne de l'hermodacte, plante très voisine du colchique ; — avec Aétius, que la maladie est héréditaire ; — avec Paul d'Égine, qu'elle reconnaît aussi pour causes les fatigues, l'abus du vin et les excès vénériens. La pathogénie de ce dernier est humorale : les humeurs, devenues épaisses et tenaces, forment des concrétions pierreuses.

C'est à Rudulphe, vers 1270, que remonterait l'*étymologie du mot « goutte »* ; il supposait que la maladie était due à une humeur s'écoulant goutte à goutte dans les jointures.

On cite, à la fin du XIIIᵉ siècle, Démétrius Pépagomène, qui explique l'altération des humeurs par l'imperfection des digestions et l'insuffisance des excrétions, et, reconnaissant aussi les erreurs hygiéniques comme cause prin-

(¹) A. Robin, Traitement de la phosphaturie, in *Traité de thérapeutique appliquée*, 1895.

cipale de la goutte, conseille aux goutteux de se nourrir modérément, de boire peu, de faire de l'exercice, de recourir aux évacuants et aux vomitifs.

Tous les historiens s'accordent à proclamer que Baillou (1560) fut le premier qui distingua nettement la goutte franche du rhumatisme. Un siècle après, Sydenham (1683) donne, dans son *Traité de la podagre*, cette fameuse description de la goutte qui n'a été ni surpassée ni égalée; avec lui la goutte est désormais classée comme une maladie générale ayant son évolution, ses localisations, se traduisant par une alternance ou une succession d'accidents articulaires et viscéraux. Boerhaave et Van Swieten, Hoffmann, Musgrave, qui s'appesantit sur les métastases goutteuses, Stahl, qui accentue les analogies et les différences entre la goutte et le rhumatisme, complètent l'œuvre clinique de Sydenham; mais la pathogénie n'avait pas fait de progrès, puisque Hoffmann, en 1760, définissait encore la goutte : un spasme violent déterminé par l'irritation que cause sur les tissus la présence de la sérosité salée qui découle des artères périarticulaires.

La dernière partie du xviiie siècle voit s'ouvrir la période chimique de l'étude de la goutte. On avait cru jusqu'alors que les concrétions goutteuses étaient le résultat de l'accumulation d'acide tartrique dans le sang ou, avec Sydenham, qu'elles traduisaient l'effort de l'économie pour éliminer une matière peccante indéterminée, issue des coctions imparfaites. Mais Tennant et Pearson, vers 1795, démontrent la présence de l'acide urique dans les concrétions articulaires des goutteux; Fourcroy et Wollaston, en 1797, ajoutent qu'elles sont composées presque exclusivement d'urate de soude. Dès lors l'étude chimique de la goutte est poursuivie ardemment et parallèlement avec l'anatomie pathologique qu'elle éclaire.

En Angleterre, les travaux de Scudamore, Prout, Holland, Forbes, Watson ont pour couronnement l'ouvrage considérable de Garrod : ce dernier auteur proclame que le sang des goutteux contient toujours un excès d'urate de soude, que le dépôt de l'acide urique dans les jointures et dans les différents systèmes organiques est la cause suffisante et nécessaire des accès de goutte et des inflammations viscérales goutteuses.

En France, le rôle pathogénique de l'uricémie et la signification pathognomonique des tophus sont acceptés par Andral et Rayer, Cruveilhier et Charcot, qui, dans sa thèse, dans ses leçons de la Salpêtrière sur les rhumatismes et la goutte, dans sa préface à la traduction de Garrod, complète les descriptions de l'auteur anglais, dont il partage, non sans quelques restrictions, les opinions. MM. Ranvier, Lancereaux, A. Ollivier parfont l'anatomie pathologique de la goutte viscérale.

Dans ces dernières années, une certaine réaction s'est opérée contre l'absolutisme de la conception de Garrod. Des protestations (Durand-Fardel, Willemin, H. Sénac) se sont élevées contre la formule chimique étroite de l'uricémie. N. G. de Mussy a écrit : « En étendant aussi loin que possible le rôle de l'acide urique dans les phénomènes goutteux, a-t-on étreint la nature de la goutte? A-t-on saisi sa cause intime en démontrant dans les lésions goutteuses la présence de l'acide urique? Ce serait une illusion de le croire. L'acide urique est le produit et l'effet d'une combustion incomplète des produits protéiques. Mais cette combustion incomplète est la manifestation et le résultat d'un trouble de la nutrition, trouble profond, primordial, qui a sa racine dans l'ensemble de la constitution et dans la race elle-même, puisqu'il se transmet

par hérédité; c'est ce trouble, si on pouvait l'atteindre et le définir, qui constituerait la goutte. »

M. Bouchard surtout a montré que l'uricémie n'est qu'un des nombreux effets du ralentissement des mutations nutritives caractéristiques du groupe des maladies arthritiques; il a affirmé la parenté de la goutte avec cette famille pathologique où figurent l'asthme, la lithiase, le diabète, l'obésité, etc.

Les plus notables monographies parues sur la goutte dans ces dernières années sont celles de Lecorché, de Rendu, d'Ebstein, de Dyce-Duckworth [1], de Richardière [2].

Il est encore impossible, comme l'a fait remarquer M. Rendu dans son savant article [3], de formuler une pathogénie définitive comme de donner une définition exacte et complète de la goutte. On doit encore se contenter de mettre en lumière ces trois éléments : d'abord une prédisposition générale, qui dépend de la race et de la constitution des malades; en second lieu, un état particulier du sang, encore insuffisamment élucidé par les recherches chimiques modernes et dont l'uricémie n'est qu'une caractéristique insuffisante; enfin des dépôts multiples d'urate de soude, localisés de préférence dans certains systèmes organiques, mais susceptibles de se disséminer dans tous les tissus, en y développant des troubles pathologiques variables.

De la combinaison ou de la dissociation de ces trois éléments naîtraient des types morbides absolument distincts, quoique relevant d'une commune origine.

S'il y a prédominance des phénomènes locaux, c'est-à-dire des dépôts uratiques dans les jointures, soit qu'ils se fassent d'une manière aiguë en provoquant une réaction intense des tissus, la fluxion articulaire, avec retentissement synergique des grands appareils nerveux, circulatoire, digestif et urinaire, soit qu'ils s'infiltrent sourdement sans réaction, c'est la goutte *légitime*.

Quand, avec une dyscrasie urique faible ou peu apparente, sans fluxions articulaires ni tophus, il existe *chez des individus de race goutteuse* divers accidents tels que céphalées, accès d'asthme, névralgies diverses périphériques, ou viscéralgies de l'estomac, de l'intestin, du cœur, poussées d'eczéma ou fluxions hémorroïdaires, on a le droit d'y voir des manifestations larvées de la goutte : mais c'est la goutte *irrégulière*.

Enfin il a fallu faire une catégorie à part pour les cas où, chez les mêmes individus, alternent de franches crises articulaires et des périodes de goutte irrégulière : c'est la goutte *déplacée* ou *remontée* des anciens.

D'après la marche des accidents goutteux, Sydenham avait distingué seulement deux types : la goutte régulière et l'irrégulière ou remontée.

Cullen en admit quatre, sans plus de clarté : goutte *régulière*, goutte *atonique* (l'atonie gastrique accompagnant les fluxions), goutte *rétrocédée* (dans laquelle la disparition brusque des fluxions est suivie de l'atonie gastrique ou d'un autre trouble viscéral), la goutte *déplacée*, qui ne se distinguait guère de la précédente.

D'autres nosographes, comme Latham et Hamilton, adoptèrent la division plus simple en goutte *aiguë* et *chronique*.

Garrod décrit les formes aiguës et chroniques de la goutte normale, des formes irrégulières et la goutte viscérale.

[1] *Traité de la goutte* (traduit par Paul Rodet. Alcan, 1892).

[2] Article Goutte, dans le *Traité de médecine et de thérapeutique* publié par Brouardel, Gilbert et Girode, 1897.

[3] Goutte, *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*.

Toutes ces expressions n'ont d'autre valeur que celle de moyens de faciliter les descriptions dogmatiques, mais n'expriment aucunement la réalité clinique. Au fond *la goutte est toujours une maladie chronique*, M. Jaccoud et M. Labadie-Lagrave le disent avec raison [1], et M. Bouchard y insiste; les accès de goutte et les manifestations multiples, fluxionnaires ou inflammatoires, qui accidentent l'existence du goutteux, ne sont que des épisodes, des épiphénomènes de ce processus qui évolue pendant toute la durée de la vie, depuis la naissance s'il s'agit de la goutte héréditaire, ou depuis l'apparition de la première manifestation pathologique s'il s'agit de la goutte acquise.

***Étiologie.*** — La goutte était fréquente dans l'antiquité en Grèce et en Italie; les conditions d'hygiène alimentaire et générale défectueuses des habitants riches d'Athènes et de Rome, aux époques de décadence, expliquent cette fréquence. La preuve du rôle que joue l'intempérance dans l'étiologie a été faite par la disparition de la goutte de la Grèce moderne, par sa rareté dans la Rome d'aujourd'hui, les conditions hygiéniques de ces villes ayant changé totalement depuis l'antiquité. La goutte est rare dans l'Orient musulman, où la religion préserve, dans une certaine mesure, contre l'ivrognerie; toutefois, les Orientaux intempérants et sédentaires ont la goutte comme les hommes d'Occident.

En France, on rencontre la goutte surtout dans les grandes villes et dans la classe riche, dans les provinces où l'*alimentation* est trop copieuse, trop animalisée, et où l'on consomme l'alcool avec excès (Normandie, Lorraine).

La Hollande, l'Allemagne, l'Angleterre, pays de vie plantureuse et de « chère lie », ont été des terres classiques de la goutte. Elle y diminue depuis que la sobriété y est moins rare dans la classe riche.

Les *climats* n'exercent guère d'influence sur la goutte. Les Anglais, intempérants ou affectés de goutte héréditaire, ont la goutte au soleil de l'Inde comme dans les brouillards de la Tamise. C'est une maladie de citadins, de gens riches, d'hommes de pensée ou de plaisir, de diplomates et de financiers comme de lettrés, de savants et d'artistes, pourvu qu'il y ait influence héréditaire ou genre de vie propre à ralentir les combustions, à dévier la nutrition; c'est-à-dire, trop manger d'aliments trop azotés, trop épicés, boire des vins généreux, prendre trop peu d'exercice physique.

L'usage abusif de l'alcool, de la bière contribue indirectement à créer la goutte, mais ne la crée pas à lui seul; il est probable qu'à côté de l'alcool il y a « dans la composition des vins forts et des bières » quelque chose qui nous échappe et s'associe à l'alcool. Les excès vénériens, comme tout ce qui perturbe et épuise le système nerveux, comme les travaux intellectuels, comme les veilles, peuvent contribuer à engendrer la goutte; ils ont du moins une action manifeste sur l'explosion des accès, en tant que fauteurs d'ébranlement nerveux.

Le *sexe* masculin est manifestement prédisposé à la goutte : 25 hommes pour 1 femme (Durand-Fardel), 15 hommes pour 1 femme (Bouchard).

Chez la femme, avons-nous dit, la lithiase biliaire est plus fréquente que chez l'homme. On s'est demandé pourquoi la même disposition diathésique, l'arthritisme, pousse un sexe vers une des maladies arthritiques plutôt que vers les autres, et quelles sont les raisons qui, dans une même famille d'arthri-

(1) Article GOUTTE, *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques.*

tiques, inclinent tel individu vers la lithiase biliaire, tel autre vers l'obésité, la goutte ou le diabète. Pour la lithiase biliaire les conditions favorisantes (ralentissement de la circulation biliaire par la constriction de la taille, la sédentarité, la grossesse et les autres épisodes de la vie génitale, la constipation), en rendant plus aisée l'infection ascendante des voies biliaires, expliqueraient en partie la prédisposition des femmes à la lithiase. Si l'homme est plus disposé à la goutte, c'est probablement parce qu'il est plus enclin aux plaisirs de la table et à l'abus des spiritueux. La tendance à l'obésité ou au diabète peut découler de l'insuffisance des ferments nécessaires à la destruction de la graisse ou du sucre chez certains individus, innée ou produite par telles ou telles des conditions hygiéniques ou pathologiques énumérées dans les chapitres précédents.

On a vu la goutte à tout *âge*. Gairdner en a cité 1 cas chez un nourrisson, mais M. Bouchard conteste la légitimité du diagnostic. Trousseau cite 1 cas de goutte à 6 ans. Debout l'a vue entre 10 et 15 ans, M. Bouchard à 15 ans. C'est en général pendant la période de l'activité génitale, dans les deux sexes, que la goutte se manifeste pour la première fois, le plus souvent entre 25 et 40 ans. On cite Franklin comme un exemple de début tardif; le Bonhomme Richard n'eut qu'à 75 ans l'occasion d'exercer sa philosophie pratique de résignation à l'occasion de la podagre.

L'*hérédité* joue certainement un rôle considérable dans la genèse de la goutte; ce qui le prouve, c'est que des individus en sont atteints qui s'étaient prémunis contre tout excès, espérant échapper à l'influence héréditaire, et qu'ils ont dû cependant à un moment donné payer leur tribut à la prédisposition diathésique de leurs ascendants. Mais les auteurs ne sont pas d'accord sur le pourcentage de l'hérédité : Braun dit 100 pour 100, Gairdner 90 pour 100. Ces chiffres paraissent excessifs. Scudamore (44 pour 100), Pâtissier, en France (45 pour 100) et M. Bouchard (44 pour 100), par leur accord dans des statistiques faites en pays différents et à époques différentes, doivent avoir le chiffre exact.

La transmission héréditaire se fait surtout du côté paternel; parmi les enfants, on a noté en Angleterre une prédisposition pour l'aîné; pourtant, Hutchinson croit que les plus exposés sont les derniers enfants, soit qu'ils aient été engendrés après l'apparition de la goutte chez leurs parents, soit plutôt parce que le ralentissement de la nutrition est plus accusé chez les générateurs âgés.

Nous croyons utile de reproduire les statistiques qui ont été publiées par M. Bouchard, au sujet de la fréquence des autres maladies arthritiques chez les ascendants des goutteux et chez le goutteux lui-même : elles sont basées sur 55 observations personnelles, et les chiffres ont été rapportés à 100 pour la commodité de la mnémotechnie (1).

Chez les ascendants de 100 goutteux, on trouverait l'obésité 44 fois; le rhumatisme, 25 fois; l'asthme, 19 fois; le diabète, l'eczéma et la gravelle, 12,5 fois; la lithiase biliaire (du côté maternel seul), les hémorroïdes et les névralgies, 6 fois; 12 fois seulement on ne relevait aucun antécédent héréditaire arthritique.

Chez 100 goutteux, on trouve, comme maladies ayant précédé ou suivi la première attaque de goutte : l'obésité de la dyspepsie, 51 fois; la gravelle,

(1) *Maladies par ralentissement de la nutrition.*

28 fois; la migraine et l'eczéma, 19; les névralgies, 12 fois; le rhumatisme articulaire aigu, le rhumatisme musculaire (lumbago) et l'asthme, 9 fois; le rhumatisme articulaire chronique, la tendance aux hémorragies et à l'urticaire, 6 fois; le diabète, 5 fois.

Insistons sur certaines réflexions que font naître ces statistiques : d'abord, les goutteux sont souvent malades, malgré la belle apparence de santé qu'ils peuvent avoir; « le goutteux est un homme voué à la maladie » (Bouchard). La fréquence extrême de la dyspepsie avait suggéré à Todd cette explication pathogénique : augmentation d'acide lactique, développant dans le sang une acidité qui oblige les urates à se précipiter pour faire éclater la gravelle et la goutte. On est rarement diabétique et goutteux, mais deux générations successives offrent souvent l'une la goutte, l'autre le diabète, et inversement.

Nous parlerons, à propos de l'anatomie pathologique, des lésions rénales diverses qu'on peut trouver chez les goutteux : la plus fréquente (M. Bouchard l'a trouvée 1 fois sur 4 goutteux) est une néphrite interstitielle sans diminution de volume constante du rein, sans gravelle rénale et sans infarctus uratiques dans les tubuli, néphrite qui, contrairement à la plupart des autres scléroses rénales, se révèle par une assez forte albuminurie, suit une évolution progressive, avec le cortège des œdèmes, de l'hypertrophie et de la dilatation cardiaque, des accidents urémiques nerveux et gastriques, pour terminer la vie du goutteux par des accidents improprement appelés goutte remontée.

Bazin a dit que les cancers, surtout ceux du rectum et de la vessie, sont souvent l'apanage des goutteux âgés de 50 à 60 ans. Les médecins ont été bien des fois frappés par la disparition, à cet âge, de la plupart des accidents morbides qui avaient tourmenté jusque-là le goutteux, non seulement des accès périodiques du printemps et de l'automne, mais des dermatoses (eczémas, psoriasis, urticaire), de l'asthme. Puis l'appétit s'en va, le ventre est douloureux, le teint devient caractéristique et les symptômes locaux propres à ces cancers viennent confirmer le diagnostic d'un néoplasme qu'on avait pu déjà soupçonner.

***Symptômes.*** — Parmi les écrivains qui ont traité de la goutte, les uns ont eu de la tendance à lui attribuer tous les accidents morbides, en apparence spontanés, qui se montrent dans la vie d'un goutteux depuis sa naissance; ils semblent admettre qu'un fils de goutteux soit toute son existence sous la griffe de la maladie héréditaire, et, pour prévenir l'étonnement du lecteur, ils ont expliqué le lien qui rattache aux arthropathies fluxionnaires et inflammatoires de la goutte légitime toutes les autres maladies dont peut être émaillée la carrière souvent longue d'un goutteux, en les qualifiant, suivant les circonstances, de goutte larvée, rétrocédée, déplacée.

D'autres nosographes ont pensé qu'il n'était pas exact de confondre ainsi, sous le nom d'une seule maladie, tant de phénomènes morbides disparates; cette simplification apparente produit en réalité la confusion.

M. Bouchard est de ceux qui croient que la diathèse, c'est-à-dire la disposition héréditaire, ne doit pas être confondue avec la maladie, puisqu'elle peut se manifester sous la forme de maladies très différentes comme siège, comme processus anatomique et manifestations cliniques. On n'est pas goutteux en naissant, même fils de goutteux; on est seulement prédisposé à le devenir comme tous les fils d'arthritiques, et les accidents morbides, qui surgissent successivement pendant l'enfance et l'adolescence d'un futur goutteux, peuvent se

retrouver à la même période de la vie chez les autres enfants d'arthritiques.

Dans la première enfance, qui peut être d'ailleurs exempte de tout incident pathologique, il y a lieu de signaler assez souvent la fréquence de l'*eczéma* et de l'*impétigo*. Cette dernière dermatose a beau ressortir au processus pathogénique de l'infection; les microbes qui la causent étant vulgaires, il faut accepter que leur développement requiert certains terrains, les téguments du jeune arthritique comme ceux du jeune scrofuleux. Nous avons déjà insisté sur le parallélisme qui existe entre l'enfance de ces deux êtres dissemblables dans l'avenir, mais dont les diathèses ont un lien, un substratum commun, le ralentissement des mutations nutritives.

La seconde enfance des arthritiques, futurs goutteux, se fait remarquer par la fréquence des *catarrhes des voies respiratoires*, rhumes, coryzas, bronchites, débutant brusquement, affectant une grande intensité et disparaissant très vite, ayant plus l'apparence de la fluxion que celle de l'inflammation. Les *amygdalites* sont provoquées par le moindre refroidissement. L'*urticaire* n'est pas rare.

De la douzième à la quinzième année ils ont quelquefois une attaque de *rhumatisme articulaire aigu*, qui, dit M. Bouchard, pourra faire croire ultérieurement à des médecins non témoins de cette maladie que la goutte avait commencé beaucoup plus tôt.

Vers la quinzième année, mais quelquefois bien avant, le futur goutteux se plaint de *migraines*. Il est pris périodiquement d'*épistaxis* abondantes, se reproduisant plusieurs jours de suite pour disparaître assez longtemps.

Dès les premiers rapprochements sexuels, pour peu qu'il trouve des gonocoques sur sa route, le jeune arthritique contracte une *blennorragie*, qui guérira lentement, récidivera aisément ou se perpétuera interminablement en blennorrhée. Outre les urétrites à gonocoques, il n'est pas exceptionnel de rencontrer chez les candidats à la goutte, de même que chez des goutteux déclarés, des catarrhes plutôt muqueux ou même séreux de l'urètre, évoluant d'une manière subaiguë en 3 semaines et coïncidant avec la présence dans l'urètre d'une éruption d'*herpès* qui très souvent apparaît avant, en même temps ou après, sur le prépuce. M. Bouchard dit qu'on peut quelquefois apercevoir, en écartant les lèvres du méat, une de ces petites plaques blanchâtres qui succèdent si vite aux vésicules de l'herpès des muqueuses; plus souvent on peut constater sur la partie antérieure de l'urètre un point où existe un épaississement douloureux au palper, au niveau duquel le passage de l'urine est cuisant.

Les *blennorrhées* des goutteux, même non vénériennes, peuvent se compliquer de cystite du col, de prostatite et d'épididymite. C'est par le mécanisme de la propagation du catarrhe urétro-funiculaire que se produit l'*orchite* improprement qualifiée de goutteuse.

A partir de 25 ans, certaines *dermatoses* apparaissent chez les goutteux futurs. La plus caractéristique est un *eczéma des doigts*, siégeant symétriquement sur les parties latérales du pouce et de l'index, du médius, plus rarement des autres doigts; cette éruption est au début vésiculeuse et peu prurigineuse, mais suinte exceptionnellement; elle se sèche, se desquame et fendille superficiellement le derme (eczéma fendillé). Elle apparaît périodiquement à chaque printemps pour disparaître pendant l'été, et la même évolution peut se faire pendant de longues années. On trouve chez les arthritiques d'autres eczémas circonscrits, en placards arrondis ou ovoïdes, d'autres fois circinés ou marginés, qui ne suintent

presque jamais, sinon quand on les excorie par le grattage, car ils causent de vives démangeaisons; ils sont plutôt squameux; leurs sièges sont les régions présternales, malléolaires, axillaires ou les plis génito-cruraux, au niveau desquels chez les sujets obèses ils revêtent l'aspect érythémateux et suintant de l'intertrigo.

C'est vers la trentième année que la *dyspepsie* fait son apparition chez presque tous les arthritiques de cet ordre; elle inaugure les accidents chroniques chez le prédisposé à la goutte, puisque toutes les affections énumérées précédemment ont le caractère passager et paroxystique. Les digestions se font lentement, l'épigastre se ballonne après le repas, puis des éructations, des renvois aigres et du pyrosis, de la flatulence et de la constipation complètent le tableau de cette dyspepsie. L'état dyspeptique fait apparaître ou augmente les sédiments uriques ou uratiques dans les urines.

Mais la dyspepsie ne revêt pas toujours l'allure flatulente; suivant les conditions alimentaires et les réactions nerveuses de l'individu, on peut observer diverses modalités cliniques de dyspepsie (hyperpepsie, hyperchlorhydrie ou simple hyperesthésie).

La *goutte intestinale* se manifesterait, suivant Haig (*Ther. gaz.*, 1892), par des accès de colique, d'entéralgie et de typhlite. L'administration de médicaments tels que le mercure, le calomel, le plomb, le zinc et la cocaïne à des prédisposés pourrait, en formant des urates insolubles, produire des crises intestinales qui cèdent à quelques doses de salicylate de soude (1 gramme toutes les 3 ou 4 heures).

Le *prurit anal* est un tourment véritable; il se montre surtout le soir et s'exaspère par la chaleur du lit; aucune lésion des téguments de la région anale n'est d'abord apparente, plus tard peuvent apparaître des papules de prurigo et de lichen. Le sujet a des sensations de pesanteur dans le rectum, un suintement muqueux, glaireux ou sanguinolent; de vraies *poussées de fluxion hémorroïdale*, qui souvent se jugent par des flux hémorragiques.

La tendance à contracter sous l'influence du plus léger refroidissement des catarrhes des voies respiratoires, disposition qui se traduisait dans l'enfance par des rhumes intenses, mais passagers, existe encore, mais les coryzas et les bronchites sont plus durables; les *bronchites* s'accompagnent de sifflements inspiratoires et d'oppression, symptômes qu'expliquent le caractère glutineux et la viscosité de l'expectoration. Ces catarrhes ont aussi une *tendance à passer à l'état chronique* avec abondante expectoration matinale. L'inflammation du pharynx se complique de l'état granuleux par le gonflement, la saillie des glandes; la propagation de la *pharyngite granuleuse* à la trompe d'Eustache peut aboutir à l'otite moyenne chronique avec sclérose de la caisse, arthrites des osselets. Les *amygdalites* sont aussi fréquentes, et elles suppurent facilement.

La *migraine* peut exister périodiquement, alternant avec la céphalée congestive.

Les *furoncles* se montrent de temps en temps par poussées assez intenses pour donner l'idée de chercher la glycosurie; pourtant on ne trouve le plus souvent que des sédiments uratiques et de l'oxalate de chaux.

Toutes ces petites misères n'empêchent pas le futur goutteux d'avoir une apparence florissante, le visage coloré, de l'embonpoint ou même de l'obésité. La *chute des cheveux* est souvent précoce, les tempes et la région frontale se dégarnissent; la calvitie reconnaît pour causes soit l'atrophie primitive des bulbes pileux, soit la séborrhée pityriasiforme ou le pityriasis.

[P. LE GENDRE.]

Un moment arrive où la dyspepsie devenue permanente augmente d'intensité, la langue est sale, large, la bouche amère; pourtant l'appétit demeure bon au repas du matin, ou même excessif, pour diminuer le soir. Le teint devient jaunâtre, même terreux, et à ce moment il y a de la pesanteur dans l'hypocondre droit. Les *troubles fonctionnels du foie* sont fréquents chez les goutteux, parce qu'ils sont souvent gros mangeurs et dyspeptiques. La nature de ces troubles a été diversement appréciée par les observateurs. Les uns parlent de tuméfaction, les autres de congestion ou de torpeur (Charcot). M. Bouchard dit qu'il a souvent cherché et n'a jamais trouvé la tuméfaction du foie, mais il décrit un ensemble symptomatique qu'il ne répugne pas à attribuer à un trouble fonctionnel de la glande hépatique et dont les traits principaux sont les suivants: migraines d'une durée exceptionnelle, avec pesanteur de tête et douleur sus-orbitaire dans l'intervalle des paroxysmes migraineux; anorexie avec recrudescence de l'état saburral; sensation de pesanteur dans l'hypocondre droit une ou deux heures après les repas; sommeil nul ou interrompu; sensation de pesanteur et de tension anale; peau jaunâtre; urines riches en pigment rouge brun, mais sans pigment biliaire. L'alimentation par les viandes, les féculents, les épices, le café, l'alcool, exagère tous ces malaises, et en même temps on constate parfois des fluxions articulaires peu intenses, « endolorissement vague de certaines jointures des doigts avec tuméfaction très modérée, dure, sans œdème, sans rougeur notable, laissant après elle des nodosités persistantes, qui ont pour siège le tissu fibreux et que rien n'autorise à attribuer à des dépôts d'urates ».

Il faut signaler ensuite des *modifications du caractère* dans le sens de l'irritabilité, de l'impatience, l'amoindrissement de la capacité de travail cérébral, de la mémoire et de l'attention, changements dont le goutteux en puissance a conscience et s'inquiète, craignant d'autant plus d'y voir le prélude d'une « attaque » qu'il éprouve souvent des vertiges. Ces *vertiges*, prémonitoires de l'attaque de goutte, peuvent être légers, consister seulement en un état nauséeux ou vertigineux habituel; mais ils peuvent revêtir l'apparence du vertige labyrinthique avec bruits subjectifs de bourdonnement ou de sifflement, sensations subites de tournoiement ou de culbute, angoisse, nausées, vomissements. On a vu cet état vertigineux durer plusieurs années pour disparaître après un accès de goutte, puis reparaître après un autre accès que le colchique avait supprimé brusquement.

L'*asthme* avec congestion pulmonaire intense peut encore être prémonitoire des accès de goutte, ainsi que la *colique néphrétique*, soit franchement suivie de l'expulsion d'un calcul urique, soit sourde et bilatérale avec élimination de sable.

Parmi les signes précurseurs on a signalé encore des *crises de gastralgie* avec angoisse précordiale, sueurs froides, vomissements incoercibles capables de simuler la colique hépatique ou néphrétique, ou les crises gastriques du tabes.

***Causes occasionnelles de l'accès de goutte.*** — Le terrain étant préparé par l'uricémie et probablement aussi par l'accumulation dans l'organisme d'autres substances nocives encore indéterminées, l'explosion du paroxysme goutteux se fait à l'occasion soit d'un *écart hygiénique*, soit d'une *impression violente* exercée *sur le système nerveux* par un *choc moral* (colère, chagrin), par un *excès vénérien*, soit par un *traumatisme*. Ce dernier cas comporte souvent à la fois une influence morale, la frayeur, et le choc matériel.

## GOUTTE AIGUË

Enfin éclate le *premier accès de goutte.*

Généralement c'est à la fin de l'hiver, en février, quand les fatigues de la vie mondaine ont mis le comble aux malaises habituels; un soir le malade rentre frissonnant et se couche avec la fièvre; il est inquiet, craignant les suites d'un refroidissement; il s'endort pourtant. Mais, vers deux heures du matin, il est réveillé par une douleur toute particulière dans l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil; les goutteux lettrés et médecins se sont ingéniés à caractériser par les épithètes les plus descriptives la douleur de l'accès de goutte; ils l'ont comparée à une dislocation, à une distorsion, à un écrasement, à une brûlure, elle a été qualifiée d'excruciante; elle est continue avec des redoublements paroxystiques au moindre mouvement du pied, au plus léger ébranlement du lit.

Les parties molles périarticulaires sont tuméfiées, tendues, œdémateuses, la peau rouge, luisante et chaude. Quelques heures s'écoulent au milieu des affres et des gémissements, puis la douleur commence à s'apaiser « vers le moment où le coq chante » et le malade peut s'endormir apaisé.

Pendant la journée il souffre peu, mais ses douleurs recommencent vers 5 ou 6 heures du soir; avec elles reparaissent l'angoisse et l'agitation pour durer encore jusqu'au matin.

L'un des deux gros orteils est en général seul fluxionné lors de la première attaque; plus tard les deux sont atteints, puis les articulations du tarse, du cou-de-pied, du genou sont prises successivement, simultanément ou alternativement; la goutte procède des petites jointures vers les grandes. Ce n'est guère que dans la goutte invétérée que les fluxions articulaires frappent le membre supérieur, plus rarement encore les articulations du rachis. Les douleurs durent exceptionnellement moins de 5 jours, le plus souvent elles ne diminuent pas avant le cinquième; en même temps que s'atténue la souffrance, on voit s'affaisser la tuméfaction œdémateuse et pâlir la rougeur de la peau, qui se ride et se desquame. Bientôt la résolution est complète. On ne voit jamais suppurer l'arthrite goutteuse. Mais, dans la goutte ancienne, la forme des parties demeure modifiée après la cessation de la fluxion par suite de la persistance de l'œdème ou de la production des tophus.

On peut constater alors que la sérosité transparente qui constituait l'œdème périarticulaire s'épaissit peu à peu, devient pâteuse, puis se dessèche en une masse crayeuse constituée par un amas de cristaux d'urate de soude : telle est la formation du tophus, qui rarement rétrocède, mais peut augmenter de volume à chaque attaque ultérieure par l'accumulation de nouveaux dépôts uratiques alentour.

Au cours d'un accès, quand ce n'est pas le premier, plusieurs articulations peuvent être successivement fluxionnées; chacune d'elles peut n'être atteinte que quelques heures; il n'en faut pas conclure à la brièveté de l'attaque, qui peut durer 8, 15 jours et quelquefois davantage, avec rémissions trompeuses et rechutes subintrantes.

En même temps qu'évolue l'arthropathie goutteuse, existe un état morbide

général, dont les divers symptômes sont réunis sous la rubrique de *fièvre goutteuse.*

Les deux ou trois premiers jours, le facies est vultueux, les conjonctives injectées; puis le visage devient d'une pâleur terreuse. La céphalée frontale et gravative dure pendant deux ou trois jours. L'agitation nocturne peut aller jusqu'au subdélire; dans le jour, le malade est irritable; l'état d'excitation nerveuse n'est pas proportionnel à l'intensité de la fluxion articulaire et des douleurs; il peut survivre à leur disparition et ne cesse qu'avec la fièvre. La langue, en général étalée, saburrale et humide, peut devenir sèche au centre et à la pointe; son enduit peut être jaunâtre ou verdâtre. La soif, l'anorexie, la constipation, sont le cortège de la fièvre, ainsi que les urines brûlantes, peu diminuées si les reins sont en bon état, très rouges, riches en sédiments uriques ou uratiques.

Dans les violents accès, avec température très élevée, il y a une excrétion passagère d'albumine peu abondante, non rétractile, qui, apparaissant du deuxième au cinquième jour, disparaît du cinquième au septième quand la température s'abaisse.

La peau reste sèche pendant les premiers jours; elle se couvre vers le quatrième, pendant la nuit, d'une transpiration modérée, bien différente des sueurs profuses, arides, à odeur aigrelette du rhumatisme articulaire aigu.

La fièvre, sur les caractères de laquelle la plupart des auteurs ne donnent que des renseignements insuffisants, a été décrite par M. Bouchard avec d'autant plus de soin qu'il lui attribue un rôle capital dans l'accès, c'est sa présence qui confère à celui-ci le caractère d'une crise favorable, d'un acte salutaire pour l'organisme des goutteux.

« Le pouls, dit-il, monte à 80 ou 100 : il dépasse rarement ce chiffre; il n'est nullement en rapport avec la température. Celle-ci s'élève généralement au-dessus de 39°; elle monte souvent à 40°, parfois à 41°. Elle est presque toujours plus élevée d'un degré le soir que le matin. La température n'est en rapport ni avec le nombre, ni avec l'intensité des fluxions, ni avec l'acuité de la douleur. On peut voir les fluxions disparaître et la fièvre persister. Le salicylate de soude, qui calme la douleur et fait parfois disparaître les fluxions, n'a aucune action sur cette fièvre; celle-ci cède au contraire à la quinine, qui n'a pas d'action sur les fluxions. Cette fièvre augmente jusqu'au cinquième jour, puis elle diminue graduellement en gardant sa marche oscillante. » Au plus fort de la fièvre, l'un ou l'autre des poumons peut présenter à la base de la congestion attestée par des râles bullaires fins à timbre de crépitants.

M. Bouchard a insisté sur le *rôle utile de la fièvre goutteuse* : « Elle élimine et elle détruit l'acide urique; elle l'élimine par les urines; elle le détruit dans le sang et dans les tissus enflammés. Les urines des premiers jours renferment, quoi qu'on en dise, une quantité exagérée d'acide urique. Le sang, qui, dans les premiers jours, charriait un excès de cet acide, n'en contient plus d'une façon appréciable après l'attaque. Pendant l'accès, la sérosité d'un vésicatoire appliqué loin d'une jointure malade donne des cristaux d'acide urique; la sérosité d'un vésicatoire appliqué sur une articulation fluxionnée n'en contient pas. L'accès, à ce point de vue, a donc un rôle utile : par la fièvre d'une part, par le travail phlegmasique local d'autre part, il active la destruction de l'acide urique. »

Aussi ne saurait-on insister trop sur le bien-être remarquable qu'éprouvent

les goutteux après les accès francs de goutte aiguë légitime. Tous les malaises dont ils se plaignaient disparaissent comme par enchantement, jusqu'au jour où le ralentissement fondamental de leur nutrition, ayant repris le dessus, aura ramené ces misères.

Les accès de goutte ne correspondent pas toujours à la description précédente; l'intensité des fluxions articulaires et la fièvre n'étant nullement proportionnelles, la prédominance de l'état général ou de l'état local constitue des variétés.

## GOUTTE HÉRÉDITAIRE

Chez les fils des goutteux il n'est pas rare de voir la goutte apparaître d'emblée sous des formes larvées qu'il faut savoir dépister.

Telle épistaxis à répétition dans l'enfance, telle céphalée dans l'adolescence sont les équivalents des paroxysmes articulaires du père.

L'invasion des premiers accès peut être masquée par une congestion pulmonaire, une colique néphrétique, une névralgie faciale ou dentaire, malgré des dents excellentes, une dyspepsie d'allures paradoxales dans laquelle le patient digérera à certains jours les aliments réputés les plus indigestes et ne pourra le lendemain tolérer sans gastralgie une tasse de lait.

Il arrivera que les manifestations viscérales les plus disparates se succéderont avec une mobilité, une incohérence à dérouter toute logique jusqu'au jour où, au milieu de ce désordre apparent, se montrera avec une excessive discrétion une fluxion du gros orteil ou d'une articulation médio-tarsienne, dont l'importance ne devra pas échapper à un clinicien informé ou sagace. Celui-ci saisira alors le lien commun entre ces multiples fluxions viscérales et, au lieu de considérer son malade comme un simple hystérique, il le déclarera atteint et convaincu de goutte.

Cette découverte n'aura pas seulement l'avantage de lui fournir la satisfaction d'amour-propre que tout clinicien digne de ce nom éprouve après avoir trouvé la solution d'un problème épineux; elle lui permettra d'adoucir, au moins pour le présent, un pronostic que la singularité du tableau clinique et le fracas des manifestations viscérales pouvaient le porter à émettre sévère; elle lui procurera l'avantage plus grand encore d'asseoir désormais sa médication sur une base solide en substituant la thérapeutique pathogénique à la symptomatique pure.

## GOUTTE CHRONIQUE

Quand la goutte est invétérée ou mal soignée, les accès se rapprochent et ont une allure moins franche; ils se succèdent à intervalles assez courts quelquefois pour être qualifiés de subintrants ou de permanents; c'est la *goutte chronique*, dans laquelle n'existe plus aucun des symptômes aigus qui donnaient à l'accès de goutte aiguë légitime le caractère d'une phlegmasie franche.

Dans les accès de goutte chronique, il n'y a plus de fièvre; la rougeur et la fluxion font place à l'œdème blafard qui existe d'une manière continue; la douleur est sourde. La circulation locale et générale n'étant plus suractivée, la température ne s'élevant plus, l'acide urique ne subit plus la destruction au sein des tissus phlegmasiés; c'est alors que se font d'abondants dépôts d'urate,

dans toutes les parties constituantes de l'articulation (cartilage, synoviale, tissus fibreux, bourses séreuses) et autour d'elle sous forme de tophus volumineux. La sclérose s'installe peu à peu comme conséquence de l'irritation causée par les cristaux incrustés; l'ankylose s'établit, comme on le verra plus loin, à l'anatomie pathologique.

Les arthropathies goutteuses déterminent souvent, par le même mécanisme que les arthrites traumatiques, c'est-à-dire par une action trophique réflexe, l'atrophie des muscles périarticulaires, notamment des extenseurs (triceps fémoral pour l'arthrite du genou, extenseurs de la main pour celle du poignet).

L'établissement des accès de goutte ne débarrasse que pour un certain temps le goutteux des troubles nerveux (asthme, vertiges, palpitations, migraines) et des accidents chroniques comme la dyspepsie, la gravelle, l'eczéma.

On peut aussi voir reparaître chez lui, malgré les accès de goutte et dans les intervalles de ceux-ci, les maladies épisodiques fluxionnaires ou les inflammations aiguës et paroxystiques qui avaient accidenté sa vie antérieurement à l'invasion de la goutte : ainsi, les amygdalites suppurées ou non, les coryzas et les bronchites, les épistaxis, les hémorroïdes et l'urticaire. Quand ces maladies sont pyrétiques, elles exercent souvent la même action favorable que l'arthropathie goutteuse sur les malaises nerveux et les accidents chroniques, sans doute parce que, comme l'accès goutteux, elles accélèrent passagèrement la nutrition, augmentent les oxydations de l'acide urique et des autres déchets, activent l'élimination et le jeu des émonctoires.

A l'occasion d'un accès de goutte, Dyce Duckworth a constaté chez un goutteux héréditaire et saturnin une localisation de la goutte sur le pénis : priapisme et douleurs urétrales pendant 20 jours (*Brit. med. J.*, septembre 1892).

Quelquefois on observe parmi ces épisodes aigus, à localisation évidente, « un type d'affections simplement fébriles, à début soudain, avec frisson initial, température élevée, défervescence rapide en deux ou trois jours, sans localisation phlegmasique. On les a nommées fièvre éphémère, fièvre catarrhale, fièvre herpétique, fièvre rhumatique; c'est aussi ce qu'on nomme refroidissement. » Il arrive parfois qu'on trouve, à l'occasion de cet accès de fièvre, un bouquet d'herpès sur les lèvres, le menton, à l'orifice des fosses nasales ou dans la région génito-crurale, mais il est loin d'en être toujours ainsi. Il est possible qu'il s'agisse là d'infections passagères dues à la pénétration de quelques-uns de nos parasites familiers, les microbes vulgaires, qui pullulent dans nos cavités muqueuses et sur la surface cutanée, pénétration rendue possible par la suspension passagère du phagocytisme normal.

L'utilité des manifestations fébriles aiguës passagères chez les goutteux, sous forme de fluxion articulaire pyrétique ou d'autre épisode fébrile, est démontrée par l'observation des accidents formidables qui peuvent éclater, lorsqu'un accès intense avorte brusquement ou est supprimé par une intervention thérapeutique intempestive. On peut citer, avec M. Bouchard, « la dysphagie, la gastrite aiguë, même phlegmoneuse, les tumultes cardiaques, l'apoplexie pulmonaire, l'apoplexie cérébrale passagère, la mort subite », comme conséquences de cette *goutte rétrocédée*.

*L'œil des goutteux.* — Shedman Bull (*New York med. Journal*, 1895) a étudié des modifications de la rétine chez beaucoup de goutteux : choriorétinite et neurorétinite. La dégénérescence des parois des vaisseaux rétiniens cause une diminution de la vision centrale en respectant à peu près la vision périphé-

rique et n'amène jamais la cécité. Les hémorragies rétiniennes seraient rares, sauf au début. Le signe pathognomonique de la rétinite goutteuse serait un exsudat granuleux jaunâtre dans la rétine, autour du pôle postérieur de l'œil, laissant ordinairement intacte la macula, siégeant surtout dans la couche des fibres nerveuses, sans atteindre celle des cônes et des bâtonnets.

*Affections auriculaires.* — Suivant M. G. Gellé (Soc. franç. de laryngologie, 5 mai 1897), les goutteux ou les individus de race goutteuse ont une prédisposition aux affections auriculaires. Outre l'eczéma du pavillon et du conduit auditif externe, l'ecthyma, les tophus ulcérés ou non, on trouve souvent chez eux l'otite moyenne aiguë ou chronique, suppurée ou non; dès la première enfance cette otite peut se montrer et dans ce cas l'otorrhée est particulièrement tenace. Outre l'otite moyenne suppurée résultant de l'infection par le rhinopharynx, le goutteux peut avoir une otite simplement fluxionnaire; le processus fluxionnaire se localise généralement à l'attique et à la chaîne des osselets. Plus tard on observera la sclérose avec infiltration calcaire de la membrane tympanique et épaississement du manche. Très souvent l'otite catarrhale annonce une attaque imminente de goutte qui fait tout rentrer dans l'ordre et jugule en quelque sorte la complication otique.

M. Gellé estime que le vertige dit goutteux n'est le plus souvent qu'un vertige *ab aure læsa* méconnu; si l'on examine l'oreille, on trouve presque toujours des lésions otiques suffisantes pour expliquer les bourdonnements et les vertiges.

A. Buck (*Med. Rev.*, mai 1897) a étudié aussi les rapports de la diathèse goutteuse avec les maladies de l'oreille.

Chez les goutteux d'ancienne date, les deux dangers les plus redoutables sont les altérations du système circulatoire et les lésions du rein.

*La goutte et les vaisseaux.* — La *tension artérielle* est habituellement élevée chez les goutteux (Bouchard). L'*artérite* explique l'angine de poitrine, les gangrènes sèches.

La *dégénérescence graisseuse du cœur* mène à l'asystolie, aux congestions hémoptoïques, à l'apoplexie du poumon.

Les goutteux ont une tendance évidente à la dilatation variqueuse de tout le système veineux. Est-ce pour cette raison qu'ils sont aussi prédisposés à contracter des *phlébites?* La phlébite aiguë, dont Paget, en 1866, a signalé le premier l'existence chez les goutteux en dehors des causes ordinaires connues, étudiée encore par Prescott Hewett, Tuckwell et Lecorché (¹), peut précéder, accompagner ou suivre un accès de goutte. Elle se manifeste le plus souvent sur les veines des membres inférieurs, les saphènes surtout, la fémorale, les veines du mollet; mais on peut l'observer en bien d'autres régions et je l'ai vue siéger sur une veine de la région scrotale, probablement une obturatrice (²). La phlébite goutteuse procède surtout « par poussées successives et limitées » (Lecorché), se termine par résolution ou oblitération de la veine enflammée, jamais par suppuration, récidive fréquemment et paraît être particulièrement propre à créer des embolies pulmonaires. Elle peut consister seulement en une inflammation de la paroi, sans formation de caillot endophlébitique, Ainsi s'explique la résolution excessivement rapide que peut produire l'intercurrence d'un accès articulaire libérateur.

*Rein des goutteux.* — La *néphrite interstitielle*, qui peut être elle-même la con-

(¹) Études médicales faites à la Maison de santé avec Talamon et *Traité de la Goutte* (1884).

(²) Société médicale des hôpitaux, mai 1898.

séquence de la *dystrophie artério-scléreuse*, tient sous sa dépendance l'hypertrophie et la dilatation du cœur, les bronchites albuminuriques, les œdèmes et les stases pulmonaires, la dyspnée urémique, les accidents cérébraux et gastro-intestinaux de l'urémie.

Il n'est pas très exceptionnel de voir *le rhumatisme coexister avec la goutte*, bien que la distinction de la part qui revient à l'une et à l'autre ne soit pas toujours aisée à établir cliniquement. C'est au rhumatisme que seraient attribuées certaines inflammations des séreuses, péricardites, pleurésies, qui peuvent accompagner les accès, paraître et disparaître en même temps qu'eux. C'est au rhumatisme que se rattachent des ostéophytes qu'on peut sentir sur les genoux et les doigts de certains goutteux, et qui diffèrent absolument des tophus.

***Hématologie.*** — Dès qu'on eut démontré la nature uratique des tophus, on supposa que l'acide urique doit exister en excès dans le sang (Forbes-Murray, Cruveilhier, Rayer). En 1848, Garrod le démontra : dans le sérum d'une saignée faite à un goutteux au cours d'un accès aigu, il obtint la réaction de la murexide, caractéristique de la présence de l'acide urique.

Puis il inventa l'ingénieux *procédé du fil*. 4 grammes de sérosité obtenue avec une ventouse scarifiée, — plutôt qu'avec un vésicatoire, pour éviter l'exsudat leucocytique qui peut masquer les cristaux d'acide urique, — ventouse placée loin du siège de la fluxion goutteuse, sont recueillis dans un verre de montre et additionnés de 6 gouttes d'acide acétique ordinaire titré à 28 pour 100. On y plonge quelques brins de fil écartés les uns des autres; on laisse l'évaporation se faire 24 à 28 heures dans une température inférieure à 21°, jusqu'à dessiccation presque complète de la sérosité; on regarde alors les fils au microscope. Chez le goutteux, les fils apparaissent tapissés de cristaux rhomboédriques d'acide urique. Avec la sérosité d'un sujet non goutteux on n'obtient rien de pareil. Réserve faite en outre pour les cas dans lesquels, le sérum étant altéré par des fermentations, le fil peut se recouvrir de gros cristaux prismatiques de phosphate ammoniaco-magnésien qui se dissolvent dans l'eau — tandis que l'acide urique est insoluble dans l'eau — et pour ceux dans lesquels l'acide urique dédoublé en acide oxalique, urée et allantoïne, devient méconnaissable, le procédé du fil est fidèle et sensible; en comparant ce qui se passe dans des solutions d'acide urique dans le sérum, artificiellement graduées, Garrod a montré que la présence de cristaux abondants sur le fil suppose la présence de 3 à 5 milligrammes d'acide pour 65 grammes de sérum et que, si des rhomboèdres flottent au sein de la sérosité, il y a plus de 10 milligrammes d'acide.

La présence de l'*acide urique en excès dans le sang des goutteux* a été démontrée à toutes les périodes dans les formes chroniques et aiguës, surtout pendant les accès.

On a trouvé également l'acide urique dans les tissus et les humeurs, dans le liquide céphalo-rachidien (Charcot), dans les épanchements pleurétiques, péricardiques (Garrod). Golding Bird l'a signalé dans les vésicules de l'eczéma, et Ossian Henry, dans la sueur; mais des expériences plus récentes ont infirmé ces dernières constatations.

C. Mordhorst [1] rappelle que l'acide urique circule dans l'économie à l'état de globules microscopiques d'urate de soude; comme les tissus sont moins

[1] Auflosung der Harnsaüreverbindungen. *Zeitsch. f. Klin. med.*, XXXII, p. 65, 1897.

alcalins que le sang, ce dernier quand il est presque saturé chez les goutteux, dépose des globules d'urate dans leurs articulations et leurs tissus. L'accès aigu de goutte est peut-être dû à un état momentanément neutre ou même acide de certains tissus qui précipitent en masse les globules d'urate. Puis l'inflammation amène un excès de sang alcalin qui redissout ces urates.

Une anémie plus ou moins accentuée accompagne la goutte chronique et la goutte saturnine. La fibrine n'est pas diminuée dans les formes aiguës chez les sujets vigoureux. On trouve parfois dans le sang des traces d'acide oxalique, qui, on le sait, peut résulter du dédoublement de l'acide urique.

Si l'acide urique existe en excès chez le plus grand nombre des goutteux, on ne doit pas oublier, d'une part, qu'il y a des exceptions. Chez deux goutteux invétérés, porteurs de tophus, on n'a pu en trouver, malgré les analyses chimiques les plus rigoureuses (Potain); d'autre part, on a décelé de l'acide urique en excès dans le sang d'individus atteints de gravelle, mais n'ayant jamais eu d'accès articulaire, et dans la cirrhose, la leucocytémie, l'organisme élabore des quantités d'acide urique bien supérieures à celles qu'on trouve chez les goutteux (Bouchard). L'uricémie peut donc exister sans qu'il y ait de manifestations goutteuses, et la goutte peut exister sans uricémie.

Arthur Luff a formulé récemment (¹) l'opinion suivante sur les rapports de l'acide urique avec le sang, le rein et le foie des goutteux. L'acide urique ne se trouve pas à l'état normal dans le sang et ne se produit que dans les reins, où il est engendré par une combinaison de l'urée. Dans le sang des goutteux se trouve le quadriurate de soude qui se dépose à l'état de biurate au milieu des tissus, où il agit passivement et physiquement comme corps étranger. La présence de l'acide urique dans le sang des goutteux est due à l'insuffisante excrétion rénale et à l'absorption ultérieure dans les tissus de la portion non excrétée par le rein. La goutte est probablement toujours précédée par une affection du rein, fonctionnelle ou organique, siégeant dans l'épithélium des tubes contournés et qui entrave l'excrétion de l'acide urique. Dans certaines maladies du sang accompagnées de leucocytose, l'acide urique se forme aux dépens de la nucléine, passe dans le sang et s'élimine par les reins. L'augmentation de l'alcalinité du sang n'accroît pas la solubilité des dépôts de biurate de soude et sa diminution n'accélère pas ces dépôts. L'introduction des acides organiques dans le sang n'y entrave pas la solubilité de l'acide urique. Les éléments salins des végétaux inhibent la décomposition du quadriurate de soude et accroissent la solubilité du biurate, qui est au contraire diminuée par la présence des éléments salins de la viande. Si certains vins provoquent la goutte, ce n'est pas à cause de leur acidité, mais parce qu'ils exercent une action sur les fonctions du foie.

***Urologie.*** — La composition chimique des urines des goutteux a été l'objet de nombreuses recherches. On a cru d'abord qu'il y avait toujours excès d'*acide urique* libre ou d'urates. Mais une erreur longtemps répandue consistait à juger la quantité de l'acide urique d'après l'abondance des sédiments. Or, une urine très acide par la prédominance du phosphate acide de soude peut être claire parce que les urates alcalins y sont maintenus dissous à la faveur de cette hyperacidité, et si la décomposition de l'urate de soude amène la précipitation

(¹) Goulstonian lectures on the chemistry and pathology of gout. *Brit. med. J.*, 10 avril 1897.

d'une partie de l'acide urique sous forme de sable rouge cristallin, ce précipité ne représente pas la totalité de l'acide. D'autre part, les sels uratiques peuvent se précipiter et adhérer au fond du vase sous forme d'un sédiment couleur de brique, sans qu'il y ait excès d'acide urique; il suffit que les urines soient concentrées par la fièvre ou une sudation excessive, conditions réalisées souvent au moment d'un accès de goutte.

Les recherches de Garrod avaient conduit l'observateur anglais à admettre que dans toutes les formes de goutte, arthrite aiguë, déformations chroniques des articulations, goutte latente sans manifestation au moment de l'analyse, l'urine contient moins d'acide urique que dans l'état de santé, alors que le sang contient à peu près constamment un excès d'acide urique; il en déduisait cette formule de la goutte réduite à deux termes : production excessive d'acide urique, imperméabilité rénale entravant l'excrétion.

Mais les travaux ultérieurs n'ont pas confirmé la loi de Garrod dans son ensemble. M. Bouchard, ayant pesé l'acide urique total des urines excrétées en 24 heures par les goutteux dans la période intercalaire, a trouvé des chiffres variant entre $0^{gr},40$ et $1^{gr},50$, c'est-à-dire égaux ou supérieurs à la normale. S'il est vrai que l'acide urique diminue quelquefois chez des malades dont la goutte se complique de néphrite interstitielle ou qui sont arrivés à la cachexie, le rein des goutteux sans complication n'est imperméable pour l'acide urique ni hors de l'accès, ni pendant l'accès. Pour M. Bouchard, il y a de véritables décharges uratiques pendant les accès. — M. Lecorché conclut aussi de ses recherches que la véritable caractéristique de la maladie goutteuse est l'excès de l'acide urique dans les urines; que cet excès a été constaté par lui dans la période qui précède les manifestations goutteuses, comme dans le cours des localisations, soit articulaires, soit viscérales; que l'excès d'acide urique s'exagère au moment des localisations articulaires, après avoir baissé d'une façon remarquable jusqu'à $0^{gr},20$ au début de l'accès de goutte; que cette exagération de l'acide urique se fait au fort de l'attaque et non point à sa terminaison, comme le croyait Garrod; M. Lecorché pense, comme Bouchard, que si l'acide urique paraît baisser dans le cours de la goutte chronique, articulaire ou viscérale, c'est que, dans ces cas, les malades sont épuisés. Il ajoute que, même dans les cas les plus accentués de goutte chronique, l'acide urique augmente d'une notable façon au moment des attaques articulaires, bien que les manifestations en soient tout à fait apyrétiques [1].

His (Untersuchungen an Gichtkranken, *Berl. klin. Woch.*, oct. 1896), ayant dosé l'acide urique dans 17 cas de goutte articulaire aiguë, a constaté 14 fois qu'avant l'accès il y a diminution de l'acide urique, et après l'excès une augmentation qui persiste plusieurs jours.

Pfeiffer ne pense pas que l'augmentation de l'acide urique excrété indique un ralentissement de la nutrition; l'élimination abondante d'acide urique et d'urée indique d'après lui une nutrition très active. Il se refuse à considérer l'acide urique comme résultant d'une oxydation défectueuse de l'urée dans l'organisme, parce que c'est l'enfant qui en excrète le plus, et qu'à tous les âges il existe un rapport à peu près invariable entre les quantités respectives d'urée et d'acide urique. La diminution constante de l'acide urique avec les progrès de l'âge s'explique, si cet acide est un produit terminal de la nucléine (Hor-

[1] *Traité théorique et pratique de la goutte*, 1884.

baczewski). Pfeiffer ne considère l'élimination d'acide urique comme morbide que si elle dépasse 1/30e de l'urée, à condition toutefois que l'alimentation ne soit pas insuffisante en matières azotées (Ueber Harnsaure und Gicht, *Berl. klin. Woch.*, 1892).

Suivant lui, la goutte à ses débuts se caractérise par une diminution dans l'excrétion de l'acide urique et de l'urée. (Il dose par la méthode de Salkowski.) Il n'admet pas l'assertion de Garrod d'après laquelle la cachexie goutteuse s'accompagnerait d'une diminution ou même d'une disparition de l'acide urique dans l'urine; dans la goutte chronique Pfeiffer a observé le plus souvent une augmentation d'acide urique et d'urée. Il considère comme un caractère propre aux urines des goutteux la disparition complète ou à peu près de l'acide urique de l'urine, lorsqu'elle est filtrée sur des cristaux d'acide urique.

Dans un travail plus récent encore (*Berl. klin. Woch.*, 1896), il dit que, chez les goutteux, la quantité d'urine n'est accrue que de 22, 8 pour 100, la densité et l'acidité sont réduites de près de moitié; au moment d'avoir un accès aigu le goutteux n'élimine que 0gr,60 d'acide urique et 19 grammes d'urée; mais pendant l'accès la quantité d'acide urique est augmentée, parfois triplée ou quadruplée, l'urée augmente aussi, mais souvent dans une moindre proportion.

Mordhorst (*Centralbl. f. klin. Med.*, et *Berl. klin. Woch.*, 1891) conclut de 72 analyses d'urines de goutteux faites par Fresenius que, comme l'a dit Pfeiffer, dans tous les cas de diathèse urique on trouve une plus forte proportion d'acide urique libre que chez les individus sains ou rhumatisants du même âge, mais que, contrairement à l'opinion de Pfeiffer, la quantité totale d'acide urique dans l'urine est aussi en moyenne plus considérable.

E. Schmoll (*Zeitsch. f. klin. Med.*, XXIX, p. 518) constate par des analyses répétées qu'il y a plus d'azote absorbé chez le goutteux que d'azote éliminé. Les préparations thyroïdiennes diminuent, mais incomplètement, cette rétention d'azote. Il n'a pas constaté de rétention d'acide urique. Les préparations du thymus augmentent l'élimination d'acide urique chez le goutteux comme chez l'homme sain.

L'*urée* est ordinairement abondante dans la période intercalaire aux accès chez les goutteux dont le régime est fortement animalisé. Au moment des accès elle diminue, probablement parce que, la douleur enlevant aux malades l'appétit, les déchets alimentaires sont moindres. Dans la goutte chronique, les variations de l'urée paraissent proportionnelles également à l'appétit et au régime alimentaire.

D'ailleurs l'équilibre d'azote est fort difficile à réaliser chez le goutteux; il y a tantôt rétention d'azote, tantôt élimination exagérée (Von Norden).

Les *phosphates*, qui proviennent accessoirement de l'alimentation et en majeure partie de la combustion des tissus organiques, ont été dosés d'abord par Stokvis, qui les avait trouvés diminués pendant les accès et dans leurs intervalles; ils ont été déclarés augmentés par J. Teissier. M. Lecorché admet que leurs oscillations suivent exactement celles de l'acide urique, qu'il y a au moment des accès une décharge phosphatique pouvant s'élever jusqu'à 2gr,15, ce chiffre retombant ensuite à 1gr,50. M. Bouchard, ayant dosé l'urine chez 32 goutteux en dehors de l'accès, a constaté que la quantité d'acide phosphorique éliminée était toujours normale ou excédente, sauf dans les cas de cachexie ou d'abstinence relative imposée aux malades par le mauvais état de leur tube digestif.

[P. LE GENDRE.]

M. Rendu a insisté sur ee fait que le caractère commun des goutteux, eomme de la plupart des arthritiques, est *l'acidité habituelle des urines*. Chez tous la présenee du phosphate aeide de soude en excès tient en dissolution une forte proportion d'urate de soude qui, se dédoublant par refroidissement, laisse préeipiter l'aeide urique en eristaux. La gravelle oxalique est, pour la même raison, fréquente ehez les goutteux. La prédominanee des acides dans le sang et dans l'urine, condition qui favorise la préeipitation d'aeide urique ou d'urates aeides, existe non seulement chez les goutteux à tophus, mais ehez tous les arthritiques qui, sans jamais avoir eu d'aeeès de goutte, aboutissent après un temps plus ou moins long à la sclérose du rein, du foie, du myocarde, aux affeetions ealeuleuses de la vessie. M. Rendu émet eneore l'hypothèse que eette acidité permanente, résultat d'une perversion de la nutrition eommune à tous ees individus, peut, en produisant une irritation ehronique du système vasculaire et de la trame conjonctive des tissus, devenir un faeteur important de la dissémination des seléroses, si fréquentes chez les goutteux eomme chez tous les arthritiques.

## GOUTTE SATURNINE

La eoexistenee de la goutte et du saturnisme, soupçonnée peut-être par Murray, qui signale les complications artieulaires comme fréquentes dans la eolique du Devonshire, indiquée nettement (1825) par Caleb Parry (le même qui donna, dit-on, la première description du goitre exophthalmique), par Barlow (1822) et Todd (1835), fut en 1854 l'objet d'un mémoire spéeial de Garrod [1]. Celui-ei insista sur le grand nombre, un quart, des saturnins parmi les goutteux qu'il soignait à l'hôpital; plus tard il donne un chiffre plus élevé eneore, 16 sur 51 [2]. En Angleterre eette coïneidence fut eonfirmée par Benee Jones, Burrows, Falconer et W. Begbie.

En Allemagne il semble y avoir peu de goutteux saturnins; en Franee ils sont plus nombreux, sans l'être autant qu'en Angleterre. M. Jaecoud admet le poureentage de 10 pour 100 comme la moyenne des eas de goutte saturnine.

Mais en Danemark, où la goutte n'est pas rare dans la elasse ouvrière, le saturnisme semble jouer un grand rôle (F. Levison, *Zeitsch. f. klin. Med.*, XXVI, 293).

Charcot fut le premier à publier ehez nous un eas de goutte ehez un peintre en bâtiments (*Gaz. hebd.*, 1863). Des observations furent depuis lors réunies par A. Ollivier, Laneereaux, Bricheteau, Potain, Buequoy, Jaccoud, Halmagrand, Poney, Goudot, Verdugo, Riehardière, et il est évident que la coïneidenee de la goutte et du saturnisme n'est pas fortuite. Mais les opinions diffèrent au sujet de la relation étiologique entre ees deux maladies. Chareot, comme Garrod, admettait avee réserve l'influence du plomb comme facteur étiologique suffisant par lui seul; M. Renaut était plus dubitatif eneore dans son mémoire sur l'intoxieation saturnine.

Il y a lieu de songer en effet que ehez bon nombre de saturnins goutteux

(1) *Medico-chirurgical transactions*, vol. XXXVI.

(2) *La goutte, sa nature et son traitement*. Trad. par A. Ollivier et annoté par J.-M. Charcot, 1867.

on relève en même temps des excès alcooliques, une alimentation trop azotée, l'hérédité goutteuse : pour ceux-là, comment faire la part au saturnisme? Cependant il n'en reste pas moins une classe de goutteux saturnins que nous observons dans nos hôpitaux et qui, s'ils sont alcooliques comme la plupart de nos ouvriers, n'ont pas eu une alimentation trop riche, ont pris beaucoup d'exercice, n'avaient pas d'ascendants goutteux et ont fini cependant par avoir la goutte, après avoir présenté plusieurs manifestations du saturnisme. MM. Bouchard, Jaccoud, Lecorché, Rendu admettent que le saturnisme peut à lui seul engendrer la goutte, ou créer un état dyscrasique analogue à celui du goutteux vulgaire, de sorte que la moindre cause occasionnelle, refroidissement, traumatisme, excès, fait éclater l'attaque articulaire.

Le mécanisme pathogénique était pour Garrod le même que celui qu'il proposait pour la goutte vulgaire, une accumulation d'acide urique dans le sang par rétention, le rein n'éliminant plus suffisamment ce corps ; dans le saturnisme la néphrite interstitielle, particulièrement précoce, lui expliquait l'imperméabilité du rein. Il avait d'ailleurs prouvé, en administrant à des malades des pilules d'acétate de plomb, que le plomb ralentit l'excrétion de l'acide urique. Il est possible que le rein joue un rôle dans la production de la goutte chez certains saturnins, mais il en est qui n'ont pas eu d'indices d'insuffisance rénale avant d'avoir les accidents goutteux. Pour ceux-là le foie, toujours altéré par le saturnisme, était représenté par Poney comme le fauteur de l'uricémie, par suite d'une entrave à certains actes de la désassimilation.

Levison défend récemment l'opinion d'après laquelle c'est la rétention uratique causée par l'atrophie granuleuse du rein qui provoque les dépôts uratiques de la goutte. Les lésions rénales seraient constantes chez les goutteux et sur tous les cadavres de sujets morts de néphrite interstitielle il a trouvé des dépôts uratiques dans l'articulation du gros orteil, qu'ils eussent eu ou non des accidents articulaires (Pathogenese der Gicht, *Zeitsch. f. klin. Med.*, XXVI).

M. Lancereaux a proposé d'admettre un trouble primordial de l'innervation nutritive, dû à l'action du plomb sur le système nerveux. Que le rôle du système nerveux soit réel ou hypothétique, il est naturel de penser que l'imprégnation plombique produit dans l'organisme une perversion par ralentissement des oxydations intra-cellulaires, des échanges interstitiels, comme le montre l'analyse des urines (1). En entravant les combustions par une action directe sur chaque cellule de l'économie, à la manière de l'alcool, le plomb crée une uricémie habituelle, parce que les matériaux azotés sont arrêtés à un stade de leur combustion antérieur à l'urée.

La goutte saturnine offre un type clinique un peu différent de la goutte vulgaire. Si elle affecte au début le caractère d'une arthropathie aiguë, frappant d'abord le gros orteil, puis d'autres articulations, récidivant une ou deux fois par an à la fin de l'hiver ou à l'automne, il faut noter, avec M. Bucquoy et M. Jaccoud, qu'elle ne se montre pas chez des sujets en pleine santé, mais chez des individus qui ont déjà été atteints depuis assez longtemps de diverses manifestations saturnines (colique, anémie, paralysie), souvent même déjà cachectisés. On ne voit pas que l'attaque de goutte soit précédée de phénomènes prémonitoires fluxionnaires, hypercriniques, dyspeptiques ou nerveux comme chez le goutteux vulgaire. Mais surtout on doit noter que la goutte

(1) CHEVALLIER, Contribution à l'étude de a goutte chez les saturnins. Thèse de Paris, 1897.

saturnine envahit très promptement un grand nombre de jointures et tend à se généraliser dès les premiers accès, tout en devenant rapidement subaiguë et torpide.

Bien que les tophus uratiques aient été vus chez les goutteux saturnins et que Virchow notamment ait montré en 1884 à la Société de médecine de Berlin des dépôts uratiques dans les articulations d'un malade de cette classe, les tophus sont exceptionnels. « Les extrémités osseuses restent, il est vrai, déformées, présentent un gonflement en masse, mais il n'y a pas de tophus surajoutés aux tissus périarticulaires; il n'y a pas de tophus à distance, au niveau du pavillon de l'oreille, par exemple. » (Jaccoud.)

Les lésions viscérales par contre et la néphrite surtout sont précoces chez les goutteux saturnins. Dès les premiers accès on trouve dans les urines un léger nuage d'albumine. Les œdèmes sont précoces. D'ailleurs la mort la plus fréquente des saturnins goutteux se fait par l'urémie (anurie, coma, convulsions) [1].

*Anatomie pathologique.* — Nous étudierons d'abord les LÉSIONS ARTICULAIRES.

On a connu de très bonne heure, puisqu'il en est déjà fait mention dans Arétée, le dépôt d'une matière crayeuse ou plâtreuse dans les articulations des individus ayant eu la goutte invétérée, déformante, celle qui tord les doigts et les rend semblables à une botte de panais (Sydenham). Mais c'est à Garrod que revient le mérite d'avoir montré que chez des goutteux n'ayant eu que de rares accès, dont les jointures ne sont pas déformées, les cartilages diarthrodiaux sont cependant infiltrés d'urate de soude, si bien que l'arthropathie goutteuse a pour signature indélébile la présence du sel uratique.

Le cartilage diarthrodial apparaît, quand on dissèque l'articulation d'un goutteux, non plus avec cette teinte d'un blanc d'ivoire uniforme qu'a le cartilage normal, mais avec des taches d'un blanc mat disposées en stries ou en plaques et donnant l'impression de dépôts de craie formés dans son épaisseur. La surface reste en effet lisse et polie dans les premières périodes, c'est dans l'épaisseur du cartilage, au-dessous des couches superficielles, que l'incrustation uratique s'est opérée. A une période plus avancée, au lieu d'être ainsi disséminés, les dépôts sont uniformément étalés et ils envahissent les couches superficielles de telle sorte que la surface apparaît inégale, offrant alternativement des aspérités irrégulières et des érosions. Plus tard, dans les cas les plus graves, le cartilage est détruit presque complètement; les ligaments et les tendons périarticulaires, incrustés eux-mêmes d'urate de soude, circonscrivent une cavité irrégulière dans laquelle se trouve une bouillie plâtreuse et qui représente tout ce qui reste de l'articulation. Bien que bon nombre d'articulations où il n'y a eu ni douleur, ni déformation puissent être atteintes d'infiltration uratique chez un goutteux, il y a en général des dépôts d'autant plus importants dans une jointure qu'elle a subi un plus grand nombre de fluxions goutteuses.

La déformation particulière de la dernière articulation des doigts, connue sous le nom de nodosités d'Heberden et que tous les auteurs, notamment Garrod et Charcot, considèrent comme distincte des déformations goutteuses, est pourtant rattachée à la goutte par Emil Pfeiffer (Gichtfinger, *Berl. klin Woch*, 1891).

[1] Cf. Rapport de l'intoxication saturnine et de la goutte, par Nobécourt, *Semaine médicale*, 13 février 1897. — Bibliographie étendue.

Les diverses articulations du corps ne sont pas envahies au hasard par le processus uratique. La goutte a une prédilection incontestable et connue de tout temps pour les petites articulations et notamment l'articulation métacarpo-phalangienne du gros orteil; les articulations du métacarpe et du métatarse avec les phalanges, celles qui unissent les os du tarse et du carpe entre eux, sont ensuite les plus fréquemment atteintes; les grandes jointures sont plus rarement envahies dans les formes régulières de la goutte; et il est tout à fait exceptionnel qu'on la voie attaquer les articulations des vertèbres. En général les grandes jointures ne sont altérées que chez les individus dont les petites l'ont été antérieurement; on a cité cependant quelques exceptions authentiques.

Dans chaque articulation une loi préside aussi au dépôt des sels uratiques; c'est d'abord au centre du cartilage diarthrodial que se montrent les îlots crayeux; quand il y en a à la fois au centre et à la périphérie, ceux du centre sont plus volumineux. La raison de cette localisation est probablement, non pas la pression plus considérable subie par le cartilage au centre et par suite une prédisposition des cellules cartilagineuses en ce point à subir les dégénérescences, mais plutôt la moindre richesse vasculaire. A la périphérie des cartilages il existe un réseau de capillaires assez serré qui y apporte aisément les sucs nutritifs. Or nous verrons plus loin que l'urate de soude se dépose surtout dans les tissus où la circulation est relativement pauvre, comme les tissus conjonctifs.

Les points d'implantation des ligaments, et surtout des ligaments interarticulaires, sont fréquemment envahis avant les autres points d'une articulation. Ultérieurement les ligaments se tapissent, ainsi que les tendons périarticulaires, soit de petits nodules blanchâtres, d'aspect crayeux, ne dépassant pas le volume d'une tête d'épingle, soit de plaques et de bandes uratiques qui les pétrifient pour ainsi dire. Il semble donc que le dépôt des sels uriques s'opère dans les tissus à la manière des cristallisations, c'est-à-dire dans les parties où la circulation est la moins active; c'est à la façon des dépôts calcaires qui se font dans les tissus des vieillards à vitalité amoindrie. Au début le processus fondamental de la goutte est comparable, dit M. Lancereaux, à la calciose; il ne rappelle en aucune manière les processus inflammatoires, c'est seulement à une époque ultérieure que la présence des cristaux, irritant les tissus, provoque autour d'eux une réaction et de la prolifération cellulaire.

Plus rarement que les parties cartilagineuses et fibreuses, les synoviales sont incrustées; l'incrustation débute dans les appendices des franges synoviales, moins vasculaires que le reste de la séreuse. Dufour a comparé dans un cas l'aspect des dépôts uratiques de la séreuse à une fine poussière de craie qu'on aurait soufflée dans l'articulation, mais qu'on ne peut cependant détacher, car on s'aperçoit qu'ils sont recouverts par les lames superficielles de la synoviale.

La synovie est le plus souvent diminuée ou normale avec son abondance, sa transparence et sa réaction alcaline normale; elle peut exceptionnellement, dans les cas où les lésions sont anciennes et profondes, se transformer en un liquide filant, plus ou moins louche, semblable à une émulsion crayeuse et à réaction acide (Garrod). Rouget pense qu'alors les cristaux uratiques de la synovie ont été mécaniquement détachés des couches épithéliales de la synoviale qui fournissent normalement les éléments muqueux de la synovie.

A la *période d'incrustation calcaire* succède, avons-nous dit, la *phase des*

*phénomènes inflammatoires secondaires*, qui viendront contribuer à la pathogénie des *déformations articulaires*.

Du côté du cartilage on observe un double processus par suite duquel, dans les parties centrales, la surface diarthrodiale se détruit et s'ulcère, tandis qu'à la périphérie la prolifération des éléments du tissu aboutit à la formation d'un néo-cartilage. Ainsi au niveau du rebord du cartilage, près de la ligne d'insertion de la synoviale, se dresse un bourrelet d'ecchondroses; la production de celles-ci résulte d'une inflammation chronique proliférative, attestée par la multiplication des chondroplastes et le retour de leurs noyaux à l'état embryonnaire, l'apparence fissurée et cassante de la substance fondamentale, le dépoli, l'état rugueux et bosselé de la surface du cartilage. Au centre de la surface du cartilage, au contraire, une atrophie et une usure molécule à molécule du tissu cartilagineux par suite de l'envahissement progressif des tophus aboutit à de véritables ulcérations, pertes de substance qui peuvent être assez profondes pour mettre à nu la couche d'incrustation uratique et même pénétrer jusqu'à l'os. Dans ces cas les frottements, si la jointure a conservé de la mobilité, détachent incessamment des parcelles uratiques qui forment dans sa cavité un magma plâtreux, quelquefois rendu rougeâtre par la présence d'un peu de sang exsudé ou d'un gris jaunâtre puriforme (Ollivier, N. Moore).

Par plusieurs des caractères précédents l'arthrite goutteuse a de l'analogie avec l'arthrite sèche. Ces altérations ulcératives se voient surtout sur les grandes articulations du genou et du cou-de-pied. Dans les petites jointures le travail d'incrustation aboutit plus souvent à l'ankylose totale par oblitération complète de la cavité, à moins que l'immobilisation ne soit le résultat d'une *ankylose* fibreuse et même osseuse. L'ankylose absolue a été observée dans des cas où n'existait pas de déformation apparente, ni déviation latérale des phalanges, ni subluxation des os, ni gonflements de leurs extrémités (Charcot).

L'*examen histologique* permet d'apprécier exactement la nature intime des altérations que la goutte produit dans les articulations. Sur une coupe d'un cartilage diarthrodial encroûté d'urate de soude, coupe faite suivant l'axe de l'os, on voit commencer à peu de distance de la surface libre du cartilage des masses ou dépôts opaques d'une couleur foncée qui se dirigent plus ou moins profondément vers le tissu osseux. Ces dépôts paraissent informes à leur centre, mais vers leurs bords on voit nettement qu'ils se composent d'une accumulation de cristaux d'urate de soude en aiguilles dirigées en tout sens. En faisant agir l'acide acétique sur les masses opaques, Charcot et Cornil ont pu, dès 1863, montrer qu'elles se dissolvent peu à peu(1); on voit clairement que les chondroplastes sont les centres principaux du dépôt d'urate de soude, et que ceux-ci restent encore opaques, sous l'apparence de pommes épineuses, tandis que la substance fondamentale du cartilage est redevenue transparente. Au fur et à mesure que la dissolution de l'urate s'accomplit, même dans le chondroplaste, on voit réapparaître son enveloppe, son protoplasma, son noyau et son nucléole. Charcot et Cornil ont, pour cette raison, admis que les chondroplastes sont les premières parties du cartilage dans lesquelles l'urate de soude se dépose, et que la substance fondamentale n'est envahie qu'à une période plus avancée.

Cette opinion n'est pas acceptée par tous les auteurs. Ebstein, notamment,

(1) *Mémoire lu à la Société de biologie*, 1863, p. 139.

pense que l'urate de soude peut se déposer indifféremment dans toutes les parties du cartilage, à la condition qu'elles aient subi au préalable un processus de nécrobiose. Dans les foyers uratiques il a vu des lésions du tissu consistant en une dissolution moléculaire avec formation de lacunes; il dit avoir constaté en ces points la réaction acide, et sur cette constatation il a édifié l'hypothèse pathogénique suivante. L'urate de soude se trouve en dissolution dans les humeurs à l'état d'urate neutre de soude; à son contact, les éléments anatomiques subiraient une nécrobiose dont le résultat serait la production d'un acide qui, transformant l'urate neutre en urate acide, en provoque la précipitation et la cristallisation. Mais, s'il admet que la précipitation d'urate de soude requiert pour s'accomplir une diminution antérieure de l'activité vitale des tissus, Ebstein n'accepte pas plus que Charcot et Cornil l'opinion ancienne d'après laquelle la goutte serait à l'origine un processus inflammatoire. Les altérations imputables à l'inflammation dans les arthropathies de la goutte sont secondaires à l'infiltration uratique, elles résultent de la réaction provoquée dans les tissus par les cristaux uratiques. Elles consistent en une prolifération des cellules cartilagineuses, en une disposition des chondroplastes en travées parallèles qui rappelle ce qui se passe dans le rachitisme; les travées sont perpendiculaires au tissu osseux dans le voisinage de celui-ci; dans les parties centrales du cartilage elles sont disposées sans ordre, et au voisinage de la surface elles suivent une direction parallèle à celle-ci.

Un fait observé par M. Budin prouve que la réaction inflammatoire du cartilage peut en rester là; mais, la multiplication cellulaire s'accroissant, le cartilage subit en général une fissuration, qui constitue l'aspect velvétique et qui peut aboutir, dans les cas les plus accentués, à l'ulcération et à la destruction du cartilage diarthrodial dans toute son épaisseur.

Dans les autres parties constituantes de l'articulation le processus histologique est analogue. C'est au centre des franges synoviales que l'urate de soude se dépose d'abord, pour n'envahir que secondairement le revêtement épithélial; c'est aussi dans les parties centrales des ligaments que s'accomplit en premier lieu l'infiltration uratique; mais, dans ces tissus, la réaction inflammatoire est moins accentuée que dans le tissu cartilagineux, et elle n'aboutit guère qu'à la production de petits bourgeons de tissu embryonnaire par l'infiltration de cellules rondes dans les mailles fibreuses des ligaments.

En dehors des articulations, l'urate de soude peut, en se concrétant, déterminer dans les tissus périarticulaires ou dans certains points des téguments des dépôts caractéristiques connus sous le nom de *tophus*.

On peut observer ces concrétions, au voisinage des articulations des mains et des pieds, dans les tissus fibreux et l'appareil ligamenteux extra-articulaire, dans les gaines tendineuses des fléchisseurs des doigts, du tendon d'Achille et des péroniers latéraux et jusque dans l'anneau fibreux des adducteurs de la cuisse (Rendu), dans les bourses séreuses et muqueuses normales du gros orteil et des têtes des métacarpiens, du calcanéum, de l'olécrâne, dans la bourse prérotulienne. Ces bourses séreuses périarticulaires peuvent s'enflammer au contact de l'urate de soude jusqu'à suppurer; la formation de ces *abcès goutteux* aboutit d'une part à l'ulcération de la peau et à l'établissement d'une fistule d'où s'écoule une boue crayeuse mélangée de pus, d'autre part à une communication de l'abcès avec l'articulation, qui subit alors des lésions profondément

destructives, mais secondaires au travail suppuratif extra-articulaire (Ollivier). C'est surtout dans le tissu cellulaire sous-cutané que débutent les infiltrations uratiques destinées à envahir progressivement les diverses couches du derme, non pas seulement au niveau des glandes sudoripares, comme l'avait supposé O. Wyss, mais en détruisant indistinctement tous les éléments de la peau. L'amincissement de l'épiderme, devenu violacé et livide, aboutit à l'ulcération, à la formation de croûtes composées de pus, de sang et d'urate de soude, à l'établissement de fistules cutanées qui ont pour point de départ les clapiers uratiques sous-cutanés ou l'intérieur des articulations; on voit ces fistules bien fréquemment sur les doigts au voisinage des petites articulations des goutteux invétérés.

Les tophus cutanés se rencontrent surtout dans certaines parties du corps qu'il est indispensable de connaître, parce qu'il faut savoir les y chercher et que leur constatation est un appoint de premier ordre à l'établissement du diagnostic. Scudamore, Cruveilhier ont les premiers montré que le pavillon de l'oreille est le lieu d'élection des tophus. On les y trouve dans près de la moitié des cas (Garrod) sous forme de nodules arrondis, variant de la dimension d'un grain de mil à celle d'un gros pois, logés presque toujours sur le bord de l'hélix, à la partie supérieure, d'autres fois dans le sillon qui sépare l'hélix de l'anthélix, sur l'anthélix ou à la face interne du pavillon (Garrod, Charcot). La peau peut n'avoir subi aucun changement au niveau de ces concrétions; mais elle peut rougir, se tuméfier à certains moments de réaction congestive, ou même subir une inflammation ulcérative qui aboutit à la formation de fistules comme les tophus sous-cutanés.

Les autres régions où il faut savoir chercher les tophus cutanés sont la face palmaire des doigts (Lecorché), où leur fréquente ulcération produit de petites cicatrices indélébiles, les paupières et les ailes du nez, le bord cubital de l'avant-bras (Rendu), la face interne du tibia, la verge au niveau des corps caverneux.

L'analyse chimique des concrétions goutteuses, commencée par Tennant et Pearson, qui y décelèrent l'acide urique, continuée par Fourcroy et Wollaston, qui les montrèrent composées presque entièrement d'urate de soude, complétée par Vauquelin, Laugier, Würzer, Lehmann, donne de l'urate de soude en quantité prépondérante, une petite quantité d'urate de chaux, quelque peu de chlorure de sodium et de potassium, et de la matière organique. Le phosphate de chaux, qui y a été signalé dans certains cas, venait sans doute du mélange avec des détritus osseux.

Quand on veut s'assurer de la nature d'une concrétion qu'on soupçonne de nature goutteuse, on a recours aux réactions suivantes.

Le contact avec l'acide chlorhydrique faible ne produit aucune effervescence, ce qui exclut l'idée du carbonate de chaux.

L'acide nitrique dissout la concrétion. Si le liquide résultant de cette dissolution est chauffé sur une plaque de verre au-dessus d'une lampe à alcool jusqu'à réduction au tiers de son volume, il se forme un dépôt jaunâtre d'alloxane qui, au contact de quelques gouttes d'ammoniaque liquide, prend une coloration pourpre (murexide ou purpurate d'ammoniaque, dérivé de l'acide urique).

Sous le champ du microscope, l'addition d'une goutte d'acide acétique, dissolvant l'urate de soude, fait apparaître les prismes rhomboïdaux caractéristiques de l'acide urique.

Lésions viscérales. — De tous les viscères le rein est le plus fréquemment lésé par la goutte et de la manière la plus précoce. C'est par le rein que succombent la plupart des goutteux. Chomel, Rayer, Civiale avaient décrit les lésions qui accompagnent la gravelle et compris qu'elles avaient quelque parenté avec la goutte. Mais les vraies lésions rénales imputables à la goutte ont été décrites sous le nom de rein granuleux par les Anglais Todd, Johnson, Dickinson et Garrod, par Charcot et Cornil chez nous(1).

Le *rein goutteux* est petit, rétracté, difficile à énucléer de son atmosphère cellulo-adipeuse à laquelle il adhère; sa capsule est épaissie, rendue irrégulière par l'alternance de dépressions d'apparence cicatricielle et de saillies granuleuses, laissant apercevoir par transparence de petits kystes sous-jacents, impossible à détacher sans entraîner avec elle des parcelles du tissu rénal, qui est d'une densité fibreuse, parsemé de points jaunâtres saillants et de kystes de dimensions variables. On note encore sur une coupe à l'œil nu l'amincissement de la substance corticale, une atrophie moindre de la substance tubuleuse, la congestion des vaisseaux qui entourent les pyramides, l'épaississement et la vascularisation de la muqueuse du bassinet qui est généralement dilaté.

L'examen histologique montre les lésions caractéristiques de la néphrite interstitielle, dont la néphrite goutteuse est un des types les plus purs. Dans la substance corticale, les tubes contournés sont séparés et dissociés par le tissu conjonctif embryonnaire ou fibreux épaissi, les glomérules rétractés dans leur enveloppe épaissie, avec leurs anses vasculaires en état de périartérite; dans les pyramides, les tubes urinifères sont atrophiés, rétrécis, étouffés, leur épithélium est ordinairement normal. Mais le rein des goutteux diffère des autres néphrites interstitielles par la présence de cristaux d'acide urique ou de dépôts d'urate de soude.

Dans le premier cas il s'agit du *rein graveleux*, dans le second du rein goutteux vrai, et, bien que la gravelle et la goutte soient deux manifestations d'une même diathèse, bien que l'on voie souvent alterner chez un goutteux les accidents imputables à la gravelle et les arthropathies, il y a lieu de distinguer deux formes anatomiques et cliniques de lésions rénales.

Le rein graveleux, que Rayer avait décrit comme type de rein goutteux, se fait remarquer par les amas d'acide urique libre sous forme de sable jaune ou brun, ou de concrétions mûriformes; les premiers sont surtout dans les tubes droits excréteurs, dans les mamelons et les papilles des pyramides, dans les calices et les bassinets, moins souvent dans les tubes contournés et à la périphérie du labyrinthe, plus rarement sous la capsule de Glisson. La présence des calculs et concrétions uriques dans les voies d'excrétion provoque souvent de la pyélite et de la cystite chez les goutteux.

Mais dans le vrai rein goutteux, celui que Todd a décrit le premier, les infiltrations sont constituées par de l'urate de soude et elles ont un siège spécial; c'est exclusivement dans la région des pyramides qu'elles apparaissent sous forme de stries blanchâtres parallèles aux tubes urinifères et contenues dans l'intérieur de ceux-ci comme l'a montré Castelnau dès 1843. Cette opinion a été confirmée par Charcot et Cornil, tandis que Garrod a pensé que les concrétions uratiques étaient le plus souvent situées « en dehors des canalicules urinaires, dans le tissu cellulo-fibreux du rein ». MM. Rendu et Bouley ont pu

(1) De l'état du rein chez les goutteux. *Soc. de biologie,* 1863.

s'assurer, au moins dans un cas, que les concrétions uratiques, sous les trois aspects de fines aiguilles divergeant d'un centre commun, de bâtonnets prismatiques disposés en éventail ou de boules noirâtres et opaques constituées par un feutrage de cristaux aciculaires très fins, étaient plongées au sein du tissu conjonctif, mais ne se voyaient pas dans les tubes urinifères.

Outre les dépôts uratiques de la substance pyramidale, il peut y avoir des lésions plus ou moins accusées de *néphrite interstitielle* dans la zone corticale; mais il peut aussi n'y avoir aucune lésion d'endartérite, ni de périartérite. Ebstein a insisté sur la formation de lacunes en divers points du parenchyme rénal par suite d'un processus de nécrose qui, sans trace de suppuration, amène la disparition et la fonte des canaux urinifères et du tissu conjonctif, tandis que, dans les lacunes ainsi formées, se déposent les amas d'urate de soude; c'est la reproduction de sa théorie précédemment exposée à propos de l'infiltration uratique des cartilages. On voit encore presque toujours dans la néphrite interstitielle des goutteux des *kystes* qui, plus ou moins nombreux, plus ou moins volumineux, sont disséminés au sein du parenchyme; ils contiennent de l'urine mélangée d'une bouillie d'urate de soude et sont constitués par des canalicules urinifères dilatés; on les a trouvés dans quelques cas en assez grande quantité pour avoir presque complètement transformé le rein en un tissu de vacuoles.

On a signalé dans quelques cas la *dégénérescence amyloïde* du parenchyme associée à l'atrophie rénale et aux infarctus uratiques.

Si le plus souvent les reins des goutteux se caractérisent par la présence des dépôts d'acide urique et d'urate de soude, nous ne devons pas laisser ignorer qu'il n'est pas très rare pourtant de trouver, à l'autopsie d'individus dont les jointures sont incrustées d'urate de soude, des reins qui ne contiennent ni acide urique, ni urate de soude, bien que le rein soit atrophié, contracté et granuleux.

Cœur et vaisseaux des goutteux. — Le *cœur* est chez les goutteux presque aussi souvent altéré que le rein. L'altération la plus fréquente paraît être celle qui accompagne toujours la néphrite interstitielle, l'épaississement des parois du ventricule et de l'oreillette gauches qui est rarement une hypertrophie simple consécutive à l'affection rénale, suivant l'ancienne opinion de Traube, mais beaucoup plus souvent une hypertrophie par myocardite scléreuse, développée parallèlement à la sclérose du rein, comme MM. Debove et Letulle l'ont montré. Le cœur goutteux peut donc être un cœur rénal.

Il peut aussi exister chez les goutteux vrais à infiltration uratique, malgré la sclérose rénale, une dilatation des cavités du cœur dont les parois sont restées minces; le cœur est flasque et mou, en besace; son tissu, couleur feuille morte, infiltré de graisse, offre au microscope les lésions de la myocardite segmentaire, c'est-à-dire le ramollissement du ciment intercellulaire, décrit par MM. Renaut et Landouzy.

On a décrit une endocardite uratique, caractérisée par des dépôts tophacés sur les valvules aortiques (S. Coupland) ou mitrale (Lancereaux), mais elle paraît être exceptionnelle et il ne faut pas confondre avec des concrétions uratiques l'incrustation calcaire ou les plaques ostéiformes des valvules qui se rencontrent chez les goutteux atteints d'artério-sclérose généralisée, comme chez les autres athéromateux.

Il est également très rare de trouver les *parois artérielles* infiltrées d'urate de soude chez les goutteux, tandis que chez eux l'athérome artériel est constant,

à tous ses degrés et avec ses localisations ordinaires, depuis l'épaississement, l'induration et la calcification de l'aorte et des gros troncs jusqu'à l'endopériartérite des artérioles viscérales. C'est même à l'existence de l'athérome des artères des parenchymes que sont imputables certainement beaucoup d'accidents viscéraux de la goutte. L'encéphale et le cœur sont les deux organes dans lesquels l'artério-sclérose a les conséquences les plus graves, puisque l'oblitération endartéritique peut aboutir au ramollissement cérébral et à l'angine de poitrine par ischémie.

On peut se demander en pareil cas si l'athérome est une conséquence de la goutte ou une pure coïncidence; les vieux goutteux ont subi comme tant d'autres individus les influences sclérosantes multiples de l'âge, des intoxications et des infections amassées pendant toute longue vie. Mais il faut, d'autre part, réfléchir que l'athérome commence plus tôt chez les goutteux que chez les autres hommes en dehors de toute cause occasionnelle ou d'influence hygiénique spéciale. Noël G. de Mussy a développé cette opinion, acceptée par Rendu et presque tous les auteurs contemporains, que l'athérome artériel est un des stigmates de la diathèse arthritique, à laquelle appartiennent les goutteux. L'irritation de la membrane interne des artères s'expliquerait chez eux par son contact avec les nombreux déchets d'une nutrition imparfaite que leur sang charrie constamment. M. Bouchard a prouvé par la statistique la fréquence de l'artério-sclérose chez les goutteux.

Les *veines* et les *capillaires* sont aussi altérés chez les goutteux. Sans parler de la phlébite goutteuse dont la clinique atteste l'existence, et bien que la présence de l'urate de soude dans les parois et les valvules des veines n'ait été constatée que dans quelques très rares autopsies, la phlébectasie est habituelle chez les goutteux : varices des membres, hémorroïdes, sont une de leurs misères; l'atonie de leur système veineux rend compte de la fréquence et de la persistance des œdèmes. Les capillaires sont d'une friabilité anormale, ainsi que l'attestent les fluxions hémorragiques souvent observées au cours de la goutte, le purpura et la fréquence de l'hémorragie cérébrale.

On aurait une idée inexacte de la fréquence des altérations de l'APPAREIL RESPIRATOIRE chez les goutteux si l'on n'avait égard qu'à la présence des concrétions d'urate de soude dans les parois bronchiques constatée une fois par Bence Jones, dans les cartilages et ligaments du larynx (Garrod, Virchow). Bien que Gigot-Suard ait dit avoir trouvé de l'urate de soude dans le mucus bronchique, ce n'est probablement pas à l'élimination de ce sel par les glandes de la muqueuse des bronches que doit être imputée la fréquence des bronchites chroniques chez les goutteux. L'emphysème est une des manifestations les plus précoces de l'arthritisme; l'asthme, le catarrhe chronique des bronches, les fluxions pulmonaires lui font cortège. On observe encore assez souvent la sclérose pulmonaire et la dilatation des bronches.

L'APPAREIL DIGESTIF des goutteux nous offre à considérer peu d'altérations anatomiques, à l'exception de celles du foie et de l'intestin; encore leur pathogénie est-elle complexe et l'influence de la goutte n'est pas seule en jeu dans leur production.

Ainsi l'hyperémie du *foie*, qui se manifeste par poussées à l'occasion des accès de goutte, n'aboutirait probablement guère à la congestion chronique si, à une certaine période de l'évolution de la goutte, les désordres cardio-vasculaires n'engendraient pas le foie cardiaque. Beaucoup de goutteux ont

le foie stéatosé, mais ce sont d'ordinaire des goutteux obèses. On observe encore la sclérose du foie chez bon nombre de goutteux, mais quelle part faut-il faire à leur intempérance dans la pathogénie de ces cirrhoses? M. Rendu est pourtant de ceux qui pensent que la goutte peut produire directement la sclérose hépatique, au même titre que les inflammations interstitielles du cœur et du rein, qui coïncident si souvent avec celles du foie chez les individus de race et de tempérament goutteux. Il faut encore, pour expliquer la fréquence d'un développement exagéré du foie chez les goutteux, que la clinique met en évidence mieux encore que l'anatomie pathologique, tenir compte de la dyspepsie habituelle dont ils souffrent, de la dilatation de l'estomac qui n'est pas rare, dyspepsie et gastrectasie que nous savons capables d'entretenir à elles seules la congestion et la tuméfaction du foie.

Les goutteux sont presque tous atteints à un moment ou à l'autre de leur vie de troubles gastriques et intestinaux. Les altérations de l'*estomac* et de l'intestin qu'on trouve à leur autopsie ne semblent pas cependant, sinon dans des cas exceptionnels, dépendre de la goutte directement.

La gastrite catarrhale chronique, la dilatation de l'estomac sont les mêmes chez eux que chez tous les individus qui ont surmené leur estomac pendant de longues années par une alimentation trop copieuse ou mal choisie. On n'a jamais signalé la présence de l'urate de soude dans la muqueuse gastrique. Les ecchymoses, érosions et ulcérations peuvent dépendre de la gastrite *ab ingestis* ou de l'urémie, qui est si fréquente à partir du moment où les reins sont sclérosés.

Dans l'*intestin* on a rencontré exceptionnellement de petites incrustations d'urate de soude dans les villosités (Hayem); mais la plupart des goutteux doivent l'entérite catarrhale plus ou moins chronique dont ils souffrent à la dyspepsie ou à l'abus du colchique.

Les altérations du SYSTÈME NERVEUX sont pour la plupart banales : hémorragie, ramollissement cérébral par thrombose résultant de l'artérite qui n'a rien de spécifique. On aurait pu s'attendre à trouver des infiltrations uratiques dans les méninges et le cerveau, en songeant à la fréquence de la céphalée, des vertiges et autres symptômes cérébraux chez les goutteux. On compte pourtant dans la science de bien rares observations, presque toutes anciennes, de dépôts uratiques sur les méninges (Watson, Gairdner, Dufour). M. Cornil a, il est vrai, constaté au microscope des cristaux d'urate de soude dans le liquide céphalo-rachidien, et N. Moore a trouvé de l'acide urique dans un foyer de ramollissement cérébral chez un goutteux à tophus articulaires. Albert a rencontré sur les méninges spinales des concrétions uratiques.

Ollivier a trouvé, à l'autopsie d'un goutteux qui avait présenté des douleurs constrictives du cou, du thorax et de l'abdomen avec irradiations fulgurantes dans les membres, des dépôts tophacés à la face externe de la dure-mère spinale depuis la troisième vertèbre cervicale jusqu'au canal sacré, tophus qui se prolongeaient autour des racines nerveuses et les comprimaient.

Schröder van der Kolk a vu le névrilème des nerfs périphériques envahi par l'urate de soude. Les névrites périphériques, depuis quelques années qu'on les étudie attentivement, ont été signalées plusieurs fois chez des goutteux.

***Évolution et types cliniques de la goutte.*** — La goutte acquise, débutant en général vers l'âge moyen de la vie ou à la fin de l'âge mûr, ne donne

pas lieu, d'ordinaire, à des accidents aussi nombreux que la goutte héréditaire qui pèse sur toute une vie, assez souvent longue.

Lecorché admet que la goutte a deux manières principales d'évoluer : elle peut être « *sthénique*, franche, à manifestations articulaires nettes, précoces, régulières, à manifestations viscérales de même nature ; — ou *asthénique*, c'est-à-dire irrégulière, bizarre, tardive, et incomplète dans ses localisations articulaires, vague et errante dans ses diverses autres manifestations ».

Le même auteur admet cinq TYPES CLINIQUES, suivant les localisations prédominantes : articulaire, néphrétique, musculaire, névropathique, gastro-hépatique. On pourrait les multiplier encore ; la goutte est essentiellement polymorphe.

Au point de vue du PRONOSTIC, Garrod pense que la goutte « a une tendance bien marquée à abréger la vie », ainsi qu'en témoignent, ajoute-t-il, les primes plus élevées que les compagnies d'assurances exigent des goutteux. Pourtant il cite lui-même un homme de 84 ans qui souffrait de la goutte depuis 50 ans. Il faut tenir grand compte de l'hygiène et des traitements que suivent les goutteux. Ceux qui consentent à supporter patiemment leurs paroxysmes articulaires sans les interrompre brusquement ou prématurément par l'emploi malavisé du colchique ou de médications trop énergiquement dérivatives, si d'ailleurs dans les intervalles des accès ils ménagent leur tube digestif, leur foie, leur cœur et leurs reins grâce à la sobriété, à l'exercice, à la vie au grand air, ceux-là peuvent espérer la longévité ; mais ils sont rares, ces goutteux raisonnables.

La plupart meurent par le rein en urémiques, d'autres par le cœur et l'artériosclérose (angine de poitrine, apoplexie cérébrale, asystolie). Enfin certains aboutissent à une *cachexie goutteuse*, quand ils n'ont pas été emportés par quelque maladie intercurrente infectieuse, à laquelle le mauvais état de leurs émonctoires et de la circulation ne leur a pas permis de résister.

***Prophylaxie et Traitement.*** — Quel régime et quelles précautions doit-on conseiller à un fils de goutteux ou à un sujet prédisposé fortement à cette diathèse par voie d'hérédité?

L'alimentation ne doit pas être abondante, ou plutôt c'est la qualité, en même temps que la quantité, que le médecin doit surveiller : « Si tu veux vivre à l'abri de la goutte, il faut être pauvre ou vivre pauvrement » (Pétrarque). L'alimentation ne sera ni exclusivement azotée, ni exclusivement végétale, mais mixte. Le lait donné en quantités modérées y figurera utilement au double titre d'alcalin et de diurétique.

Comme boisson, certains auteurs ont conseillé uniquement l'usage de l'eau. Je suis de ceux-là. Ils ont trouvé pendant longtemps peu d'adeptes. De nos jours, le nombre des buveurs d'eau pendant le repas augmente dans les classes riches. J'entends dire que cet étalage de sobriété est affaire de mode et affectation de snobs ; il n'importe, et je suis convaincu que nos enfants seraient un peu moins affectés d'arthritisme si on les élevait à boire de l'eau et à manger moins de viande. Seulement il faudrait être logique et ne pas imiter les snobs en question qui, s'ils boivent de l'eau aux repas, ne se privent ni d'apéritifs spiritueux, ni de vins fins au dessert.

D'après Bouchardat, le vin blanc est utile parce qu'il est diurétique, contient de la potasse et ne renferme que peu de tannin. Les vins rouges vieux, surtout ceux de Bordeaux, peuvent être également permis au goutteux. Il n'en

est pas de même des vins de Bourgogne, qui contiennent trop de tannin, et, comme l'a dit Scudamore sous une forme imagée, renferment la goutte dans chaque verre.

Le cidre, préconisé par quelques médecins, est rejeté par d'autres : M. Lecorché a remarqué que le pays de production du cidre paraît fournir beaucoup de goutteux.

L'accord est unanime pour proscrire la bière et surtout certaines bières anglaises, telles que le porter, le pale-ale, qui sont, par excellence, les aliments de la goutte (Todd) : Scudamore affirme qu'à Londres la goutte a commencé à pénétrer dans le peuple le jour où l'usage du porter s'est généralisé.

Les exercices musculaires, et surtout la marche au grand air, seront très utiles; mais il faut éviter avec soin une trop grande fatigue, le surmenage, régler progressivement le travail musculaire, le proportionner aux forces du sujet. Du reste, toute cause d'affaiblissement réel de l'organisme doit être redoutée; ne sait-on pas que l'absence de sommeil, les excès de coït, le travail intellectuel trop soutenu, peuvent produire l'explosion des accidents goutteux? M. Lecorché, en rappelant la mésaventure de Sydenham, qui fut atteint de son plus violent accès immédiatement après avoir écrit son *Traité de la goutte*, cite son propre exemple : c'est à la suite d'un excès de travail qu'éclata son premier accès de goutte.

Le goutteux devra craindre le froid humide, rechercher les climats chauds et secs; il portera des vêtements chauds, de la flanelle, et évitera soigneusement toute cause de refroidissement. En même temps tous les moyens ayant pour but d'entretenir et d'activer les fonctions de la peau sont indiqués : tels sont les frictions sèches avec gants de crin, le massage, l'hydrothérapie, les bains chauds et même les bains froids chez les sujets jeunes et robustes.

M. Bouchard insiste sur la nécessité d'instituer dès le jeune âge la prophylaxie de la goutte par l'hygiène : « Vous exigerez, dit-il, que l'enfant vive surtout au grand air; vous veillerez à la pratique régulière des soins de la peau, des bains, des lotions froides, des frictions. Vous modérerez cette habitude si funeste et si répandue de donner à l'enfant de la viande en excès. Dans la période de l'enfance consacrée à l'instruction, vous conseillerez de ne pas abuser de la longue contention d'esprit, de ne pas forcer les exercices intellectuels, de donner une plus large part à l'activité physique et d'intercaler aux heures d'étude les heures de travail musculaire exécuté en plein air, en plein soleil, en pleine liberté.... Nous savons que c'est par la répétition quotidienne des conditions défavorables que s'établissent les habitudes vicieuses de la nutrition. C'est par la surveillance de chaque jour, par la lutte quotidienne, que vous arriverez à corriger ces habitudes et à rendre aux mutations nutritives leur activité normale. »

Cette hygiène antigoutteuse est de la plus haute importance; beaucoup de podagres n'auraient pas franchi la période de la diathèse latente, s'ils s'étaient sagement conformés à ces prescriptions, qui peuvent être légèrement modifiées suivant les sujets. Il faut reconnaître à la vérité que, chez certains individus tout particulièrement prédisposés par une influence héréditaire, la goutte n'en surviendra pas moins avec ses diverses manifestations, malgré l'observance de ces règles hygiéniques. N'ont-elles pas pourtant encore, même dans ces cas, l'immense avantage de diminuer la gravité des accidents, d'éloigner le retour des crises et de seconder activement la thérapeutique de la maladie?

Quelle conduite tenir, lorsqu'on se trouve en présence d'un malade atteint d'une attaque aiguë de goutte?

Les anciens auteurs ont pensé qu'il faut respecter à tout prix la manifestation goutteuse, sous peine de voir survenir par métastase les complications viscérales les plus graves : ils regardaient comme extrêmement dangereux de détourner « les matières peccantes » qui cherchent à s'éliminer par les articulations. Aussi s'explique-t-on ce précepte de Cullen qui résumait le traitement de l'accès goutteux dans ces deux mots : « Patience et flanelle » ; — la thérapeutique aussi peu compliquée de Fuller : « Abstinence, flanelle, patience, repos ». Ce sont les mêmes principes d'abstention que développait habilement le satirique Lucien; dans sa *Tragopodagra*, la Goutte, après avoir rappelé tous les moyens plus ou moins saugrenus dont s'arment les mortels pour la combattre, s'écrie : « Tous ces gens-là sont des insensés qui ne font qu'irriter ma colère; aussi, je les traite sans miséricorde. Mais pour ceux qui n'entreprennent rien contre moi, j'en use avec indulgence et avec bonté à leur égard. »

Les anciens avaient vu juste, en ce sens que l'accès de goutte doit être respecté, qu'il ne faut jamais le faire avorter par certains moyens préconisés à une certaine époque (émissions sanguines, révulsifs locaux énergiques). On ne doit même pas toujours modérer l'attaque ni l'abréger (Bouchard). On se contentera de surveiller et de diriger le malade, en l'empêchant de faire des tentatives thérapeutiques capricieuses et fantaisistes. On tâchera de le convaincre que son attaque est utile et qu'il lui faut se résigner à la tolérer quelques jours pour éviter de plus graves maux dans l'avenir.

Il faut, au début, maintenir le malade à la diète, mais lui donner des boissons abondantes, fraîches au besoin : tisanes, eau d'orge, infusion de queues de cerises, de pariétaire. M. Bouchard ajoute volontiers à l'eau froide du carbonate de soude ou de l'acétate de potasse, tant que les urines sont rares et sédimenteuses; on peut administrer la lithine dans une infusion chaude aromatique à la dose de 1 gramme à 1gr,50 par jour, mais c'est surtout dans l'intervalle des accès que ce médicament a sa place.

Quand la fièvre commence à baisser, on donne quelques fruits cuits; quand elle est nulle, on ajoute des légumes verts; plus tard on revient à la viande blanche.

Le traitement doit varier suivant l'intensité de l'accès; c'est lorsque la fluxion articulaire est considérable, lorsque les douleurs sont vives, qu'il y a lieu de faire une véritable thérapeutique.

Le repos complet de l'articulation est indispensable : elle doit être maintenue dans l'immobilité absolue.

On l'enduit d'un liniment calmant ou on la badigeonne de laudanum. Les formules de liniments calmants sont très nombreuses. On peut associer, comme Garrod, la belladone et la morphine; comme Dyce Duckworth, l'atropine et la morphine dans l'acide oléique comme excipient, le menthol (3 parties) et le camphre (2 parties), ou le menthol dissous dans le chloroforme, la cocaïne dans l'huile d'amandes douces, la vaseline ou l'acide oléique liquide. Puis on enveloppe avec de l'ouate recouverte d'une feuille de taffetas gommé. Si ce pansement ne procure pas de soulagement, on peut avoir recours à des fumigations calmantes, ou à un cataplasme, lorsque le malade peut en supporter le poids.

On a préconisé dans ces derniers temps les applications de salicylate de méthyle pur recouvert d'une étoffe imperméable.

On ne donnera pas de vomitifs, si saburrale que soit la langue, et s'il existe de la constipation, on se contentera de lavements au début; on n'administrera de purgatifs (sels neutres) qu'après la défervescence.

Lorsque la douleur est très vive, on peut administrer le chloral avec ménagement, s'il n'existe pas de lésions cardiaques graves antérieures, mais on ne donnera ni l'opium, ni surtout la morphine en injections hypodermiques. On peut surtout diminuer l'intensité des fluxions articulaires en employant le salicylate de soude à doses modérées (3 à 4 grammes), après s'être assuré que les reins ne sont pas malades. Il ne faut jamais prolonger longtemps ce médicament, que G. Sée considère comme excellent dans la goutte aiguë; car, s'il rend des services en diminuant les phénomènes douloureux, en atténuant la violence du paroxysme, son emploi n'est pas toujours sans inconvénients : s'il s'élimine incomplètement, on peut voir des accidents nerveux graves survenir.

On peut employer le salophène, succédané du salicylate et dont l'action est moins rapide, mais souvent mieux toléré.

Quand la température dépassera 40°, on donnera 1 gramme de sulfate de quinine en deux doses, prises à une heure d'intervalle dans la seconde partie du jour; la température en sera diminuée, et par suite l'agitation nocturne, mais non la douleur, ni la fluxion.

Il peut exister des vomissements : on fera sucer de la glace; — du hoquet; on donnera de l'eau chloroformée glacée; — des douleurs épigastriques : on appliquera des cataplasmes très chauds et sinapisés.

S'il y a des complications bronchiques, pleurales, des congestions ou des hémorragies pulmonaires, on insistera sur les révulsifs thoraciques (ventouses, enveloppement dans les compresses froides recouvertes de taffetas imperméable, ou même sangsues).

La question la plus discutée a été l'usage qu'il convient de faire des préparations de colchique. L'empirisme et la tradition ont appris que le colchique a la propriété de diminuer ou de supprimer l'attaque de goutte; aussi s'explique-t-on le succès de tant de spécialités anti-goutteuses dans lesquelles le colchique entre pour une large part. M. Bouchard a formulé avec une très grande netteté son opinion sur ce point : « *A partir du 12e jour*, si les manifestions de l'accès ne sont plus actives, si rien ne révèle un travail qui va aboutir à une manifestation fluxionnaire nouvelle, vous pouvez arrêter l'accès, au risque de le voir se renouveler dans 3 semaines. Il vaut mieux avoir deux accès courts et rapprochés qu'un accès traînant. C'est à l'aide du colchique que vous pourrez abréger une attaque de goutte, et c'est, à mon sens, le seul emploi légitime qui puisse être fait de ce précieux médicament dans le traitement de la goutte. » M. Bouchard donne donc, à partir du 12e jour seulement, 10 à 12 grammes de vin de colchique dans une potion à prendre 3 jours de suite.

On emploie encore les alcoolatures, les teintures à la dose de 1 à 2 grammes par jour, en surveillant bien le malade pour voir s'il ne survient ni diarrhée, ni vomissements. On donne, par exemple, 20 gouttes de teinture colchique, matin et soir; 1 gramme de teinture renferme au moins 50 gouttes.

H. Schülz (de Greifswald) estime que le colchique convient surtout aux cas de goutte où, en même temps que les douleurs articulaires, existe un état fébrile avec transpiration abondante, accélération des mouvements respiratoires et renforcement des pulsations cardiaques. Mais il n'en prescrit l'emploi qu'à faibles doses : 20 à 40 gouttes par jour d'une dilution d'une partie de teinture de

semences de colchique dans dix parties d'alcool. (*Semaine méd.*, 18 août 1897.)

Dujardin-Beaumetz [1] avait adopté cette formule :

| | |
|---|---|
| Teinture de colchique. . . . . . . . . . . | àâ 10 grammes. |
| Alcoolature de racine d'aconit. . . . . . . | |
| Teinture de jalap composée. . . . . . . . | |
| Teinture de quinine. . . . . . . . . . . . | |

30 gouttes du mélange à prendre le matin, à midi, le soir, dans un verre de tisane de frêne.

M. Lecorché ne dépasse pas les doses quotidiennes de 2 à 4 grammes de teinture, de 0gr,20 de poudre ou de 0gr,05 à 0gr,10 d'extrait en pilules : il diminue progressivement les doses à mesure que disparaissent les phénomènes d'acuité.

Il sera toujours sage d'administrer le colchique avec ménagement, à doses un peu faibles pour tâter la susceptibilité du malade : il faut également surveiller son emploi, de même que pour tous les médicaments actifs, et suspendre quand on voit se produire des sueurs profuses et une diurèse abondante (Galtier-Boissière).

Alf. Garrod (*Brit. med.*, janvier 1896) attribue au gaïac, comme au colchique, le pouvoir d'éloigner les crises de goutte avec l'avantage d'être inoffensif et de pouvoir être pris indéfiniment.

Lorsque l'attaque de goutte est terminée, M. Lecorché croit l'emploi du salicylate de soude très indiqué dans la goutte avec concrétions tophacées, tendant aux déformations articulaires et aux poussées subaiguës incessantes. Donné de temps en temps pendant plusieurs jours, à la dose de 4 à 6 grammes dans l'intervalle des attaques, il augmente chaque fois, en de notables proportions, le chiffre de l'acide urique contenu dans les urines et débarrasse ainsi le sang de son excès d'urate de soude. Le salicylate de soude présente alors le triple avantage : 1° de prévenir ou de diminuer le nombre des attaques; 2° d'empêcher la formation d'ankyloses et de faire disparaître les raideurs articulaires; 3° de faciliter la résorption des dépôts uratiques. C'est surtout aux goutteux articulaires que convient la médication salicylée; mais des médecins l'ont employée avec avantage contre la goutte viscérale.

Dans l'intervalle des accès de goutte, la médication alcaline est certainement la plus importante : en Angleterre, on emploie de préférence les sels de potasse, citrate, acétate, particulièrement le bicarbonate; ce sel agirait, d'après Roberts, sur les sables uriques ou uratiques. On préfère généralement, en France, les sels de soude, surtout le bicarbonate : ces sels préviennent la formation des dépôts uratiques, les dissolvent quand ils sont formés; ils augmentent l'alcalescence du sang et transforment l'urate de soude en urate neutre. Charcot et Bouchard ont pu donner à des malades jusqu'à 30 grammes de bicarbonate de soude par jour, sans voir survenir aucun indice de cachexie alcaline; à plus forte raison, cette médication ne peut-elle avoir aucune influence fâcheuse, lorsqu'on donne les alcalins à la dose habituelle de 3 à 5 grammes par jour. Il vaut mieux toutefois s'en abstenir chez des personnes âgées dont la goutte est atonique et qui ont de la tendance à l'anémie.

L'acide benzoïque serait également utile (Ure, Bence Jones) pour transformer l'acide urique contenu dans le sang en acide hippurique; aussi a-t-on préconisé

[1] *Leçons de clinique thérapeutique*, t. III, p. 476.

l'usage des benzoates de soude, de chaux, d'ammoniaque : le premier est généralement le mieux supporté par l'estomac. J'emploie le benzoate de lithine.

La lithine a été mise en honneur surtout par Garrod : on administre le carbonate de lithium à la dose de 0gr,50 à chaque repas dans une eau chargée d'acide carbonique. M. Bouchard préfère l'iodure de lithium qui, outre sa grande solubilité, réunit peut-être les propriétés altérantes de l'iode à celles de la lithine.

La pipérazine, qui serait capable, d'après les expériences de Miesel et de Biesenthal (*Arch. f. pathol. Anat.*, CXXXVII, I), d'empêcher les dépôts d'urate chez les oiseaux et de les faire disparaître quand ils existent, a été très vantée dans la goutte depuis quelque temps. Même en solution faible, elle dissoudrait l'acide urique et les calculs uratiques.

On a utilisé aussi la méthylpipérazine sous le nom de lycétol.

La lysidine (aéthénylathylendiamine) dissout très bien l'acide urique, suivant Klemperer et Zeisig (*Zeitsch. Kl. Med.*, XXVII); mais de 1 à 5 grammes par jour elle n'exerce d'action décisive ni sur les douleurs articulaires, ni sur les tophus, ni sur l'élimination d'acide urique.

His aurait constaté que les eaux minérales alcalines, ni les alcalis, ni les alcalins végétaux, ni la lysidine, ni la pipérazine et autres agents réputés dissolvants de l'acide urique n'influencent nettement l'excrétion d'acide urique; seul le lithium, à la dose journalière de 0gr,50 à 1 gramme, la diminue légèrement.

Le médecin doit surveiller attentivement l'état des fonctions digestives du goutteux : soutenir l'appétit au moyen des amers, des eupeptiques, des excitomoteurs de la musculeuse gastrique (strychnine), maintenir la régularité des garde-robes à l'aide de laxatifs (rhubarbe, cascara, podophylle, soufre, crème de tartre, eaux minérales), s'opposer aux formations putrides de la cavité digestive par l'emploi judicieux de l'antisepsie intestinale (naphtol et salicylate de bismuth, salicylate et benzoate de naphtol); combattre les congestions hépatiques par le calomel à petites doses quotidiennes prolongées pendant deux à trois semaines.

C'est peut-être à l'amélioration des fonctions digestives qu'il faut attribuer la disparition des accès de goutte chez de très anciens goutteux sous l'influence de l'usage quotidien de l'acide chlorhydrique (50 à 60 gouttes par jour), fait qui m'a été attesté par un confrère, le Dr Beuzelin (d'Amfreville la Campagne), l'ayant éprouvé sur lui-même.

La thérapeutique hydrominérale et thermale peut être utilisée. M. Lecorché en résume ainsi les indications : « On devra tenir compte, dit-il [1], de la force du malade, de l'âge de la goutte, de la violence des attaques, préférant les eaux bicarbonatées sodiques fortes pour les individus vigoureux et dont les accès présentent un grand caractère de violence; conseillant les eaux sulfatées sodiques aux goutteux chez lesquels existe du catarrhe gastro-intestinal, de la pléthore abdominale; réservant les eaux bicarbonatées calcaires et les sulfatées calcaires pour les goutteux dont la vigueur paraît plus considérable, ou chez lesquels les attaques articulaires ne présentent qu'un assez faible caractère d'intensité. Ce sont également les eaux bicarbonatées sodiques faibles, les bicarbonatées et les sulfatées calcaires qu'on prescrira de préférence aux goutteux chez lesquels la diathèse se traduit surtout par des manifestations viscérales. »

Les attaques répétées de goutte laissent le plus souvent après elles des lésions

(1) *Traité de la Goutte*, p. 700.

du côté des articulations atteintes. Lorsqu'on observe des poussées subaiguës analogues à l'attaque de goutte sthénique, contre la raideur articulaire, les tophus, on emploiera avec avantage, si l'état des parties molles le permet, des frictions, le massage, les douches sulfureuses localisées, les bains d'eaux chlorurées chaudes, et même l'électricité, employée depuis longtemps, mais à laquelle les mémorables découvertes d'Edison ont valu un regain de notoriété [1].

Edison a proposé de faire dissoudre les tophus en trempant les mains et les pieds des malades dans deux vases dont l'un renferme une solution de chlorure de lithium, l'autre de l'eau salée ; le premier vase relié au pôle positif, le second au pôle négatif. On trouve une certaine quantité de lithine dans l'urine à la suite du passage du courant.

Si les fonctions digestives sont bonnes, on administre l'iodure de potassium ou de sodium à dose de 30 à 50 centigrammes par jour; s'il ne fait pas toujours disparaître les tophus, il peut empêcher de nouvelles productions.

Lorsque les manifestations articulaires s'effacent devant les désordres viscéraux d'origine goutteuse, il faut instituer un traitement spécial suivant l'organe affecté (estomac, appareils génito-urinaire, circulatoire, etc.); parfois même ces troubles précèdent les manifestations articulaires. Le médecin devra donc se rappeler qu'il est en présence d'un goutteux et agir en conséquence. On a conseillé en pareil cas de provoquer les fluxions articulaires par des révulsifs appliqués au niveau des jointures antérieurement affectées.

En résumé, le traitement de la goutte est complexe; les précautions hygiéniques doivent y tenir une grande place, ainsi que le traitement proprement dit de la diathèse. » *Ce qu'il faut traiter dans la goutte, c'est la maladie elle-même et non l'accès goutteux.* C'est pour l'accès, il est vrai, que les malades réclament constamment votre intervention, empressés à se soustraire à vos conseils dès que la douleur est calmée, et ne cherchant pas à modifier leur état par une meilleure surveillance de leur santé pendant la période intercalaire. Ils se soignent quand tout traitement est illusoire, et s'abandonnent à leurs habitudes généralement mauvaises, quand la médecine pourrait leur être secourable. Ils s'acheminent ainsi volontairement vers l'impotence et la mort. C'est leur droit; mais il est bon qu'ils soient avertis, et votre devoir est de les prévenir » (Bouchard).

Consulter : W. Œttinger. Thérapeutique de la goutte. Doin, 1896. — Rendu. Traitement de la goutte (Traité de Thérapeutique appliquée d'A. Robin), 1895.

# CHAPITRE VII

## RHUMATISME CHRONIQUE PROGRESSIF [2]

(POLYARTHRITE DÉFORMANTE, PSEUDO-RHUMATISME NOUEUX)

***Historique.*** — Sydenham paraît avoir, le premier, distingué de la goutte une maladie d'apparence rhumatismale qui n'est pas accompagnée de fièvre, qui persiste pendant des mois, des années, toute la vie même, produit des accès

[1] Brissaud, Traitement de la goutte par la méthode d'Edison. *Mercredi médical*, janvier 1891.
[2] Dans tous les traités de pathologie, ce chapitre fait suite à celui qui traite du rhuma-

douloureux de temps en temps comme la goutte, pour aboutir comme elle à des déformations des articulations et plus particulièrement à des nodosités des doigts.

Landré-Beauvais n'est pas plus avancé en 1799, puisqu'il discute si on doit admettre une nouvelle espèce de goutte sous le nom de *goutte asthénique primitive*.

Mais Heberden, en 1804, fait remarquer que cette affection chronique des jointures ne débute pas par le gros orteil, et, quoique moins douloureuse que la goutte, amène beaucoup plus vite des déformations bien plus considérables et l'impotence des membres.

Haygarth, 1805-1815, a vu que les nodosités qui sont propres à certaines formes de rhumatisme des jointures font partie des os eux-mêmes et ne sont pas des concrétions juxtaposées.

La nature intime des altérations est déjà serrée de plus près par Lobstein qui, en 1835, décrit la fragilité des os de nature arthritique (ostéopsathyrose), l'usure et l'éburnation des surfaces articulaires et les excroissances végétantes autour des extrémités des os; — par Colles, qui note l'existence simultanée dans cette maladie de deux processus opposés : absorption de l'os ancien et de son cartilage d'incrustation et formation d'un os nouveau; — par Adams, 1859, dont les descriptions en ce qui concerne l'examen à l'œil nu ont été déclarées par Charcot presque irréprochables.

Les observations des Allemands Froriep et Romberg, de l'Irlandais Smith, de l'Écossais Redfern, de Bonnet (de Lyon), remplissent les dix années suivantes.

En 1848, Deville met à l'ordre du jour de la Société anatomique la question de l'arthrite sèche, que P. Broca résume en 1850.

Alors se succèdent les thèses célèbres de Charcot, 1853, de Trastour, 1853, de E. Vidal, 1855. On voit avec Fuller, Garrod, MM. Cornil et Ranvier, Charcot, grâce au concours de la chimie, de l'histologie pathologique et de l'analyse clinique, se constituer l'histoire à peu près définitive du rhumatisme chronique: M. Jaccoud déterminera plus tard une forme spéciale, le rhumatisme fibreux. Comme le fait remarquer M. Ern. Besnier (1), l'École française peut revendiquer la part principale dans la laborieuse construction de cet édifice nosologique et nosographique, dont le couronnement est l'œuvre de Charcot (2).

***Étiologie***. — Le rhumatisme chronique est une maladie ancienne. Sydenham le disait déjà. Charcot l'a prouvé, quand il a constaté dans l'atlas de l'*Osteologia Pompeiana* du professeur Delle Chiage, de Naples, des figures reproduisant les lésions caractéristiques du rhumatisme chronique, visibles sur les ossements retrouvés dans les fouilles.

C'est une maladie qui existe dans tous les *climats* tempérés ou chauds, à Naples, aux Indes, en Tunisie; qui n'est inconnue que dans les climats excessifs des régions intertropicales ou circompolaires.

On le croit plus fréquent dans les villes et en Angleterre, surtout la variété déformante.

tisme articulaire aigu. Il a paru plus conforme à l'évolution qui s'est opérée de nos jours dans la conscience médicale au sujet de la polyarthrite aiguë fébrile primitive, considérée comme maladie infectieuse, d'en éloigner cette autre maladie si particulière, dite rhumatisme chronique progressif, qui nous apparaît comme ayant surtout une parenté avec les maladies de la nutrition et les tropho-névroses, fût-elle même de source infectieuse ou toxique.

(1) Rhumatisme. *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.*

(2) On trouvera les nombreux travaux de Charcot sur le sujet dans le tome VII de ses *Œuvres complètes.*

Il est de tous les *âges* : il frappe la première et la seconde enfance avec ses déformations les plus caractéristiques, se rencontre de temps en temps chez les jeunes filles sous la forme de rhumatisme chronique superficiel, et chez les individus séniles avec l'apparence plus habituelle du rhumatisme chronique partiel; mais c'est surtout de 40 à 60 ans qu'on le voit avec la plus grande fréquence.

Chez la femme, on a constaté une relation notable entre certaines conditions physiologiques de sa vie sexuelle et le rhumatisme noueux. Dysménorrhée, ménopause, grossesses répétées, état puerpuéral, sont des circonstances étiologiques plus d'une fois signalées. Chez les sujets jeunes, les femmes en état puerpéral et les nourrices, on observe plus souvent des douleurs violentes, des déviations et des rétractions précoces, qui peuvent s'amender et disparaître pourtant complètement.

Le sexe féminin y est plus sujet, particulièrement sous la forme profonde et grave du rhumatisme *noueux*, que Cruveilhier appelait la *goutte des femmes*. Charcot a accepté une proportion de 8 rhumatismes chroniques déformants sur 100 femmes infirmes à la Salpêtrière, tandis qu'à Bicêtre on en trouve à peine 1 à 2 pour 100. C'est surtout parmi les femmes de la condition sociale la moins favorisée de la fortune, et après la ménopause, que sévit le rhumatisme chronique.

L'influence de l'*hérédité* n'est pas contestée. Elle s'exerce sous la forme directe : une mère et une fille peuvent avoir le rhumatisme chronique, qui peut aussi sauter une génération ou s'exercer en ligne collatérale; mais le plus souvent l'influence héréditaire consiste dans la disposition arthritique, entendue dans son sens le plus large. Un rhumatisant chronique peut avoir été engendré par des goutteux, et la goutte apparaît parfois dans une lignée de rhumatisants, suivant qu'à la prédisposition arthritique s'ajoutent telles ou telles des influences qui font plus particulièrement la goutte ou le rhumatisme.

Parmi les indices de la prédisposition héréditaire ou innée au rhumatisme chronique, M. Ernest Besnier range, outre les migraines, la dyspepsie gastro-intestinale chronique, une intolérance remarquable pour les moindres écarts dans l'hygiène alimentaire et bromatologique; les arthritiques sont souvent des individus pour lesquels, même en bonne santé, la sobriété est obligatoire. S'ils supportent mal l'alcool, ils ne supportent souvent guère mieux le tabac.

Ce médecin sagace émet à ce propos une hypothèse ingénieuse digne d'être méditée. « Cet état constitutionnel (l'arthritisme rhumatismal), dit-il, dont la nature intime échappe absolument, semble cependant bien se rattacher à quelques-unes des insuffisances fonctionnelles latentes, insaisissables généralement dans leur essence, qui constituent dans leurs modes divers la plupart des états dyscrasiques et qui restent plus ou moins longtemps latentes grâce à la coïncidence d'éliminations anormles ou supplémentaires par divers appareils. Que la fonction hépatique ou rénale, par exemple, chez des sujets héréditairement constitués tels, soit vicieuse ou imparfaite, la surcharge ou l'adultération du liquide sanguin donnera lieu à des évacuations supplémentaires ou excessives par des appareils glandulaires, sudoripares, mucipares (dans toute l'étendue du tube digestif), et même par des appareils que nous n'avons pas l'habitude de considérer comme éliminateurs, les articulations par exemple. Chez de tels individus, placés dans des conditions hygiéniques parfaites, l'état peut rester en apparence normal, à l'aide de suppléances fonctionnelles et d'un bon état de constitution du système nerveux; mais interviennent des causes morbides intenses ou prolongées, qui amènent une perturbation brusque ou au contraire lentement

active dans cette fonction anormale, et l'on aura, sans pour cela en comprendre en réalité le mécanisme, la raison probable de localisations morbides. »

De toutes les causes capables de préparer l'invasion du rhumatisme chronique par une action continue, la plus acceptée est le *froid humide prolongé* (Charcot, Niemeyer, etc.), soit qu'il résulte d'une profession obligeant l'individu à travailler près de l'eau ou dans l'eau, soit qu'il n'entre que comme un facteur associé à la vie sédentaire, sans exercice, dans une habitation humide, comme les concierges des vieilles maisons. Les circonstances dans lesquelles on peut subir l'influence dépressive du froid sont très nombreuses : les unes sont professionnelles et durent des années : le rhumatisme chronique est la maladie des vieilles laveuses, des débardeurs, des égoutiers. D'autres n'ont duré que quelques mois, mais ont été suffisantes pour produire ultérieurement leurs effets fâcheux : beaucoup d'individus, pendant la guerre franco-allemande de 1870, ont couché sur la terre humide; bien des chasseurs ont pour leur plaisir passé de longues heures dans les marais.

Noël G. de Mussy s'est demandé si, en dehors de son action propre, le froid humide ne pourrait pas favoriser le développement de productions organiques qui, mêlées à l'air et absorbées par l'économie, deviendraient pour elle un agent morbifique. Il rappelle que le prophète Moïse, un hygiéniste avisé et prévoyant, regardait comme insalubres ces productions cryptogamiques qui se développent dans les lieux bas et humides, et que le Lévitique appelle la *lèpre des maisons*. La forme arrondie, l'arrangement en cercle des petites taches qu'elles forment, éveillent l'idée de certaines affections cutanées. « Moïse veut qu'on change l'enduit des murs qui sont le siège de ces développements parasitaires; si le parasite se reproduit, il faut changer la pierre correspondante, et si, malgré cette précaution, le cryptogame repousse encore, il faut démolir la maison et emporter les pierres hors de l'enceinte de la ville. Ainsi, non seulement il admettait que cette altération des murailles témoignait de l'insalubrité des habitations, mais cette injonction de porter hors de l'enceinte habitée les pierres provenant de leur démolition, prouve qu'il croyait que ces productions des murailles humides mêlaient à l'air des germes ou des émanations nuisibles [1]. »

Après le froid, les *privations*, la misère physiologique et sociale font que le rhumatisme chronique est une maladie des pauvres (Adam), la « goutte de l'indigence » (Landré-Beauvais). Les workhouses de Londres, notre Salpêtrière, ont toujours été les lieux où s'est faite le mieux l'étude du rhumatisme déformant.

Il faut ajouter que le rhumatisme déformant progressif le plus implacable peut se rencontrer chez des femmes qui n'ont jamais subi ni froid humide, ni privations. Pour ces cas, on a invoqué les auto-intoxications d'origine gastro-intestinale ou quelque infection.

M. Bouchard pense qu'on a bien fait de séparer le *rhumatisme noueux* de la goutte, mais qu'il a usurpé son nom de rhumatisme. Car, en recherchant les parentés morbides du rhumatisme chronique mono-articulaire ou partiel, on trouve dans les antécédents des malades qui en sont affectés ou chez leurs ascendants les maladies dont la statistique établit la parenté morbide avec le rhumatisme articulaire aigu, type et chef de file des maladies rhumatismales : la goutte, la gravelle, le diabète, l'obésité, la lithiase biliaire; on rencontre encore chez eux les névralgies, les migraines, le lumbago, l'asthme et certaines

(1) *Leçons de clinique médicale*, t. I, 1874.

dermatoses. La même recherche faite à propos des nodosités d'Heberden montre leur coexistence fréquente avec le rhumatisme chronique partiel, avec les arthrites déformantes du genou et de la hanche, et leur parenté avec la migraine, la névralgie faciale, la sciatique, le lumbago et aussi avec la goutte, le diabète, l'obésité, la lithiase biliaire, l'asthme et l'eczéma.

Cette recherche n'aboutit pas à la même constatation quand elle s'exerce à propos de la maladie connue tour à tour sous les noms de rhumatisme goutteux, goutte asthénique primitive, rhumatisme chronique progressif ou rhumatisme noueux.

Très rarement précédée par le rhumatisme articulaire aigu, qui jamais ne vient la compliquer, ne coexistant pas non plus avec le rhumatisme chronique partiel ou avec les nodosités d'Heberden, la *polyarthrite déformante progressive* ne coïncide pas davantage avec les maladies arthritiques énumérées ci-dessus. L'hérédité rhumatismale n'existerait chez les individus qui en sont atteints que dans le cinquième des cas (Charcot, Trastour, Cornil).

M. Bouchard insiste, par contre, sur la fréquence de la *scrofule* dans les antécédents de ces malades, sur la coexistence de la phtisie et de l'albuminurie avec le pseudo-rhumatisme noueux, maladie de déchéance, dont les facteurs étiologiques les moins discutables sont de nos jours la misère, l'humidité, les privations, comme ils l'étaient déjà aux temps préhistoriques où végétaient misérablement dans leurs cavernes les Troglodytes aux membres déformés.

L'analogie la plus satisfaisante existerait entre le rhumatisme noueux et les arthropathies des maladies du système nerveux, de l'ataxie, de l'hémiplégie, de la paralysie agitante. L'évolution symétrique, l'ascension graduelle des extrémités des membres vers leur racine et des petites articulations vers les grandes, la raréfaction du tissu osseux, les spasmes musculaires qui sont les principaux agents des déformations, puis la sclérose et l'atrophie systématique de certains groupes musculaires sont des traits communs entre les *arthropathies d'origine nerveuse* et le prétendu rhumatisme chronique déformant progressif qu'il serait donc séduisant de rattacher aux trophonévroses. Si bien que M. Bouchard dénie au rhumatisme noueux le titre de maladie rhumatismale et en fait le « premier des faux rhumatismes ».

Il serait bien séduisant encore de supposer que l'origine de cette maladie fatalement progressive de certaines parties de la moelle ou des nerfs périphériques résiderait dans une intoxication chronique. M. Bouchard a souvent vu des déformations osseuses accompagner ou suivre une auto-intoxication chronique d'origine gastro-intestinale, et, mû par quelque espoir secret d'arrêter les altérations du squelette, il leur a bien des fois opposé l'antisepsie du tube digestif. Le succès n'a jamais couronné cette tentative au point de vue des déformations qui, une fois réalisées, paraissent irréductibles; mais plusieurs fois il a constaté une diminution et même la cessation des douleurs.

Max Schneller (*Berlin klin. Woch.*, 1893) a retiré de la cavité d'articulations atteintes de rhumatisme chronique un bacille spécial dont la culture injectée dans l'articulation du lapin y détermine une arthrite villeuse sans traces de pus, de lésions identiques à celles du rhumatisme chronique de l'homme.

Charrin (*Assoc. avanc. des Sc.*, Caen, 1894) a constaté le développement d'arthropathies rhumatismales chroniques déformantes à la suite d'amygdalites aiguës. Ce sont des staphylocoques qu'il a trouvés au niveau des articulations.

Les conditions d'ordre pathologique qui paraissent avoir de l'influence sur

la naissance du rhumatisme chronique sont, nous l'avons dit, les *maladies arthritiques* d'une part, de l'autre le *terrain scrofuleux.* La scrofule est un fond sur lequel l'arthrite rhumatoïde se développe fréquemment, dit Charcot, qui a vu souvent des cicatrices écrouelleuses sur le cou des femmes atteintes de rhumatisme déformant. Très souvent dans l'arthrite chronique des jeunes gens, insiste N. G. de Mussy, on trouve comme facteur le lymphatisme. Les sujets qui sont lymphatiques étant d'ailleurs voués à s'infecter facilement par la tuberculose, il n'est pas étonnant que beaucoup de rhumatisants chroniques finissent par la phtisie.

Plusieurs pathologistes ont parlé des rapports qui existent entre le rhumatisme noueux et les circonstances importantes de la *vie génitale de la femme.* Todd avait signalé la coexistence de la dysménorrhée membraneuse, affection d'ailleurs fréquente chez les arthritiques et qui s'accompagne parfois d'érythème noueux, autre incident, peut-être infectieux d'ailleurs, du rhumatisme aigu ou subaigu La suppression brusque des règles à la suite d'une émotion, les grossesses répétées, la lactation, sont signalées par Todd, Garrod, Charcot, parmi les influences étiologiques acceptables pour certains cas.

***Anatomie pathologique.*** — Quelle que soit la forme clinique du rhumatisme chronique, qu'il s'agisse d'arthrite sèche sénile ou de rhumatisme noueux, les lésions anatomiques sont essentiellement les mêmes et leur évolution identique. Seulement le degré de l'altération est plus ou moins élevé. Toute arthrite rhumatismale chronique a pour caractères essentiels : un état villeux des cartilages, une hypertrophie des franges synoviales, des ecchondroses ou des ostéophytes au pourtour du revêtement cartilagineux. Ces divers processus sont diversement groupés et plus ou moins accentués suivant la nature des articulations et la période de la maladie.

Le processus histologique est double, il y a prolifération du cartilage ancien et néoformation de cartilage dans les parties fibreuses. Le cartilage qui revêt les surfaces articulaires offre des lésions qui ont été décrites sous le nom d'*état velvétique.* Toutes les cellules cartilagineuses se multiptient et s'entourent de capsules. Les capsules primitives, agrandies et devenues globuleuses, contiennent un plus grand nombre de capsules secondaires. Celles qui sont les plus proches de la cavité articulaire éclatent en quelque sorte par distension et y versent leur contenu; les capsules sous-jacentes, plus allongées, se disposent en séries perpendiculaires à la surface articulaire, s'ouvrent les unes dans les autres, disposition d'où résulte la segmentation de la substance fondamentale en minces villosités filamenteuses, parallèles entre elles, qui peuvent atteindre un millimètre de longueur et qu'on a comparées aux filaments du velours.

M. Ernest Besnier divise les lésions en superficielles et profondes.

Un rhumatisme chronique peut être fort ancien sans avoir jamais produit d'altérations profondes, c'est-à-dire sans avoir déformé les extrémités articulaires; c'est le cas du rhumatisme chronique que M. Besnier appelle *simple, superficiel, synovial.* Pas d'épanchement intra ni péri-articulaire, sinon au moment de quelques poussées aiguës. Les lésions sont celles d'une arthrite sèche superficielle. Les tissus péri-articulaires, dans les cas les plus accusés de cette forme, ont subi une sclérose atrophique qui accuse les reliefs épiphysaires, et, jointe à l'atrophie musculaire, peut simuler l'augmentation de volume des extrémités osseuses.

Dans certains cas, il y a de la péri-arthrite sèche, un épaississement et une rétraction des tissus *fibreux* qui enveloppent l'articulation; c'est à ces cas que les noms de rhumatisme aponévrotique, lamineux, tendineux ont été appliqués; M. Jaccoud en a donné la description la plus exacte sous la rubrique de « rhumatisme chronique fibreux ». Les rétractions fibreuses sont alors assez intenses pour engendrer des déviations articulaires, des pseudo-ankyloses, des luxations et subluxations qui ont été souvent confondues avec les déformations du rhumatisme noueux.

Quand le rhumatisme chronique détermine des *lésions profondes*, toutes les parties constituantes de l'articulation sont atteintes dans leur texture.

La synoviale, dont il n'est pas facile de constater les lésions initiales, puisque les autopsies ne sont pas faites au débnt de la maladie, présenterait au début, suivant Ranvier, la vascularisation, la prolifération des cellules cartilagineuses qui existent dans les franges synoviales à l'état normal; le processus se continue par la transformation cartilagineuse, la calcification et l'ossification de la séreuse.

Le cartilage diarthrodial est atteint consécutivement ou simultanément des lésions suivantes : prolifération des cellules, formation de capsules secondaires, tandis que les capsules primitives laissent échapper leur contenu dans la cavité articulaire, où s'épanche aussi la mucosine, issue de la dégénération muqueuse de la substance fondamentale, qui se segmente en filaments villeux.

Les couches superficielles ainsi transformées subissent une *usure* progressive, qui va jusqu'à mettre à nu en certains points les extrémités osseuses ; car les couches profondes et voisines de l'os ont été simultanément le siège d'une altération dont les étapes successives ont été l'agrandissement des capsules primitives, la formation et l'infiltration calcaire des cellules secondaires, leur évacuation dans les espaces médullaires, où la prolifération des cellules embryonnaires de la moelle osseuse est le point de départ d'un travail ostéogénique (sclérose de l'os, *éburnation* superficielle, avec vascularisation des parties profondes). « Les surfaces éburnées présentent des stries, des rayures plus ou moins profondes dans le sens des mouvements articulaires et témoignent ainsi d'une réparation imparfaite en présence de l'usure occasionnée par les frottements », dit Charcot, qui compare ce phénomène à l'action des glaciers sur les roches telle que l'ont décrite les géologues.

Si, au centre du cartilage diarthrodial, le processus de néoformation aboutit à l'usure par suite de l'évacuation dans la cavité articulaire des produits résultant de la rupture des capsules et de la métamorphose muqueuse de la substance fondamentale, à la périphérie la présence de la synoviale (Cornil et Ranvier) oblige les produits néoformés à s'accumuler sous forme de bourrelets d'abord cartilagineux (*ecchondroses*), plus tard calcaires et osseux. L'ossification de ces couches cartilagineuses superposées s'accomplit par leur base; le périoste et les couches osseuses superficielles prennent aussi part à ce processus de néoformation (*ostéophytes*).

Les ligaments interarticulaires et les ménisques s'usent probablement par le même mécanisme que les cartilages.

Mais l'usure ne s'accomplit que dans les articulations qui ont continué à fonctionner; dans les articulations qui ont perdu tout mouvement il existe une *ankylose* des surfaces par l'intermédiaire de brides cellulo-fibreuses plutôt qu'osseuses.

Dans le rhumatisme chronique généralisé, il y a fréquemment une raréfac-

tion avec *friabilité du tissu osseux*. Dans beaucoup de points des épiphyses, la moelle est adipeuse par surcharge graisseuse et les travées de l'os sont amincies au point que le doigt les casse avec la plus grande facilité et pénètre profondément dans le tissu spongieux, bien que ces travées soient constituées régulièrement de corpuscules osseux munis de cellules et ne contenant pas de granulations graisseuses (Cornil et Ranvier).

Dans certaines articulations, comme le genou et l'épaule, les franges synoviales ou leurs appendices, transformés en masses cartilagineuses, calcaires ou osseuses, donnent lieu à la formation de *corps étrangers intra-articulaires*, pédiculés ou sessiles, plus ou moins nombreux; ces corps étrangers ne se rencontrent pas dans les articulations de la hanche, des doigts, où prédominent l'épaississement des capsules fibreuses, l'ossification des ligaments et des tendons.

En général, les lésions sont d'autant moins intenses que le rhumatisme chronique est plus généralisé, et c'est dans la mono-arthrite rhumatismale chronique, le *morbus coxæ senilis*, qu'on trouve au maximum les lésions destructives; végétations osseuses, usure et éburnation des cartilages et des os, ostéoporose.

Ce qu'il y a de plus caractéristique dans les arthropathies rhumatismales chroniques, c'est la *déformation des membres*; les causes en sont multiples : il y a le déplacement des surfaces articulaires, les subluxations dont l'agent est la contracture de certains muscles et l'atrophie de certains autres. On rencontre surtout les déplacements chez les sujets jeunes et les femmes à l'époque de la ménopause, qui souffrent cruellement de crampes réitérées à recrudescence souvent nocturne, et dont le rhumatisme déformant a l'évolution la plus rapide.

Les cas dans lesquels la marche est lente, les crampes rares ou nulles, sont ceux où les déviations sont au minimum, et cependant ce sont ceux qui présentent le maximum des altérations osseuses (Charcot).

Il faut encore faire venir en compte, dans la pathogénie des déformations, les lésions des tissus péri-articulaires, fibreux, conjonctifs et cutanés. Tantôt ceux-ci, aux membres inférieurs surtout, sont épaissis, ont un aspect congestif, avec circulation veineuse très apparente ou font des saillies œdémateuses, pseudo-éléphantiasiques. Tantôt, aux membres supérieurs principalement, on observe la disparition des couches celluleuses, le ralentissement de la circulation, le refroidissement de la peau, qui se décolore, se rétracte et se colle étroitement sur le squelette comme dans la sclérodermie, en rendant plus évidentes les déformations osseuses.

MM. Pitres et Vaillard, qui ont publié trois cas de *névrites périphériques* dans le rhumatisme chronique, pensent qu'elles peuvent commander les troubles trophiques, cutanés et musculaires (¹).

D'autres causes, invoquées par Bonnet, Beau, Trastour, comme le poids des membres, les pressions exercées sur eux par les corps environnants, la nécessité de prendre certaines attitudes fixes pour atténuer les douleurs, paraissent jouer un rôle bien moindre que celles que nous avons énumérées en premier lieu.

MM. Barjon et Destot ont indiqué les caractères différentiels que l'examen avec les rayons Rœntgen leur a révélés entre les diverses espèces d'arthropathies déformantes. Chez les goutteux les amas d'urate de chaux qui infiltrent les extrémités articulaires sont transparents au rayon X. Chez les rhumatisants

(¹) Académie de médecine, 1887.

chroniques, l'ostéite condensante des extrémités articulaires est opaque à l'éclairage radiographique.

*Symptômes*. — Le rhumatisme chronique progressif est caractérisé symptomatiquement par l'existence de douleurs et de déformations.

Dans le rhumatisme noueux, elles ont pour siège de prédilection les petites jointures, surtout celles des mains, mais qui, au lieu de se limiter aux deux dernières phalanges des doigts comme dans les nodosités d'Heberden, tendent à se généraliser, en envahissant progressivement, et le plus souvent d'une manière symétrique, les autres jointures des membres depuis les extrémités jusqu'au tronc.

Il faut indiquer les traits spéciaux des deux ordres de symptômes fonctionnels et physiques, douleurs et déformations.

Les *douleurs* précèdent les déformations, et elles présentent quelques caractères assez particuliers. Il n'est pas rare, par exemple, qu'avant toute localisation précise sur telle ou telle jointure, le malade éprouve des sensations anormales, plutôt pénibles et agaçantes que vraiment douloureuses, dans la continuité des membres : fourmillement ou engourdissement, sentiment de raideur et de gêne, élancements à allures névralgiques se reproduisent à intervalles variables, quelquefois très rapprochés et comme par crises, surtout la nuit et le matin, pour s'atténuer et disparaître dans la journée, et s'il s'agit de jeunes sujets, l'insomnie persistante et les plaintes sans cause intelligible peuvent, comme nous l'avons vu dans un cas, être les seuls symptômes de la maladie en voie d'évolution. Les névrites signalées par MM. Pitres et Vaillard expliquent ces douleurs.

Après quelques semaines, ou quelques mois même, dans les formes lentes, il devient évident que ce sont les articulations qui sont le siège réel des douleurs ou tout au moins les foyers d'où partent les irradiations douloureuses.

Les petites jointures des mains ou des pieds sont, en plus ou moins grand nombre, un peu tuméfiées et chaudes, les téguments ne changent souvent pas de coloration à ce niveau; ils peuvent aussi présenter une teinte rosée. Chaleur et tuméfaction, douleur spontanée, accrue par la moindre pression et rendant impossibles les mouvements, sont autant de signes qui ne permettent pas de nier l'existence d'une poussée d'arthrite subaiguë.

Mais le paroxysme est en général de courte durée; les sensations douloureuses, la gêne des mouvements, disparaissaient pour réapparaître au bout de quelque temps et laisser, après une nouvelle rétrocession, des traces désormais persistantes de leur passage : déformations des jointures, attitudes vicieuses, et troubles de la nutrition des parties voisines.

Nous avons dit que le caractère dominant de l'affection était une tendance à se généraliser, à envahir symétriquement les jointures des membres, en allant de la périphérie vers la racine. Cette marche est attestée par les observations de Budd, de Romberg, de Charcot; à titre exceptionnel, ce dernier a vu un seul côté du corps frappé d'abord et la généralisation ne s'effectuer qu'ultérieurement.

Aux symptômes précédemment énumérés il convient d'ajouter des *crampes*, des contractions musculaires brusques, involontaires et douloureuses, qui affectent certains muscles péri-articulaires, les fléchisseurs plus souvent que les extenseurs. Ces spasmes musculaires, outre qu'ils sont très pénibles, jouent, d'après la majorité des auteurs, un rôle assez important dans la production des

déformations articulaires qui caractérisent l'affection, quand elle est à sa période d'état.

L'aspect des membres, déformés par le rhumatisme articulaire chronique progressif, est variable suivant que leurs segments ont été peu à peu immobilisés dans la flexion ou l'extension; depuis les remarquables descriptions qu'en a données Charcot, ces deux types ont été adoptés par tout le monde.

En ce qui concerne les membres supérieurs, la phalangette fléchie à angle plus ou moins ouvert sur la phalangine, — la phalangine en extension sur la phalange, celle-ci fléchie sur les métacarpiens, comme le carpe sur l'avant-bras — forment une griffe spéciale qu'il faut savoir distinguer des autres formes de *main en griffe*, déterminées par diverses lésions musculaires ou nerveuses. Dans ce type de flexion, une variété est caractérisée par l'extension de la phalangette sur la phalangine, de telle sorte que le dos des doigts de la main paraît excavé à partir de la tête saillante des métacarpiens. Les phalanges peuvent être inclinées en masse vers le bord cubital de la main, tandis que les phalangines sont déviées en sens inverse sur les phalanges.

L'extension de la phalangette sur la phalangine, et des phalanges sur les métacarpiens, avec flexion des phalangines sur les phalanges, caractérisent le type dit d'extension.

A ces nuances près, on peut dire que les divers segments des doigts tendent à prendre la forme de Z par suite de leurs déviations alternatives.

Les déformations portent plus rarement ou à un moindre degré sur les articulations du poignet et du coude.

Quant aux membres inférieurs, dont les lésions sont en général moins marquées que celles des membres supérieurs, ils offrent surtout des déformations du gros orteil et du genou. — Le gros orteil, fortement dévié en dehors, peut recouvrir les autres doigts, et son articulation avec le premier métatarsien fait une saillie considérable. Le pied se dévie en valgus ou en varus équin : au genou, on voit saillir l'extrémité inférieure du fémur et surtout son condyle interne en avant du tibia, tandis que la rotule se dévie en dehors sur le condyle externe et la tête du péroné également saillante; la jambe est alors fléchie sur la cuisse.

On a noté que l'articulation coxo-fémorale était le plus souvent respectée par le rhumatisme chronique généralisé progressif. Elle est au contraire le siège de prédilection de la mono-arthrite déformante (*morbus coxæ*).

Les articulations des vertèbres peuvent être atteintes; la mobilité du rachis est ainsi compromise dans une étendue plus ou moins grande. Si la région cervicale est touchée, la tête peut être penchée en avant et le menton porté vers le sternum; dans les régions dorsale et lombaire, l'exagération des courbures naturelles rend le dos voûté ou l'ensellure lombaire très marquée.

Les déformations des articulations résultent de diverses causes dont l'anatomie pathologique nous donne l'explication. Toutes les parties constituantes des jointures sont en effet atteintes dans leur intégrité, mais particulièrement les extrémités des os. Celles-ci se tuméfient et se couvrent d'ostéophytes, stalactites osseuses, à la périphérie des surfaces articulaires. D'autre part, les positions vicieuses exagèrent les saillies naturelles des épiphyses, et, quand l'action continue de certains muscles péri-articulaires spasmodiquement contracturés a déterminé des subluxations, les rapports normaux des saillies entre elles sont considérablement modifiés. L'atrophie de certains autres muscles, la rétraction

et l'épaississement des tissus fibreux, l'usure des cartilages, sont autant d'agents de déformation.

Comme troubles trophiques, on a constaté, outre l'atrophie musculaire, des altérations des téguments. Une peau pâle, amincie, couverte souvent d'une sueur visqueuse, paraît quelquefois collée sur les os, comme dans la « forme atrophique » admise par Vidal. D'autres fois les téguments sont violacés, épaissis et même œdématiés très notablement. Nous avons déjà dit quel rôle on est en droit d'attribuer aux névrites périphériques dans la pathogénie de ces troubles trophiques.

M. Lancereaux [1] a décrit avec beaucoup de soin les *troubles trophiques* du rhumatisme chronique, les changements de coloration et de consistance de la *peau* (aspect luisant rouge ou pâle, épaississement, formation de durillons, desquamation pityriasiforme ou squameuse, taches pigmentaires, éruptions diverses érythémateuses, vésiculeuses ou bulleuses), hypertrophie, cannelures, incurvation, fragilité, chute spontanée des *ongles*, disparition précoce du *système pileux*, amincissement atrophique ou état œdémateux du *tissu conjonctif* sous-cutané, épaississement ou rétraction des *aponévroses*, surtout de l'aponévrose palmaire. M. Lancereaux considère aussi comme troubles trophiques les altérations des os et des articulations, des muscles, ainsi que les perturbations de la sensibilité, de la calorification, qui est d'ordinaire abaissée de quelques dixièmes de degré au niveau des points malades (en dehors des poussées congestives, œdémateuses ou lymphangitiques) — et de la sécrétion sudorale, qui est presque toujours augmentée.

Il importe d'établir quelques différences entre les divers modes d'évolution du rhumatisme chronique, suivant les conditions d'âge et d'étiologie.

Ainsi, c'est surtout chez les vieillards que la production de végétations osseuses est abondante; ce sont au contraire les subluxations et les attitudes vicieuses par contractures des muscles péri-articulaires qui dominent chez les jeunes sujets.

Tandis que les enfants peuvent guérir ou voir leur affection s'amender considérablement, la marche constamment envahissante est au contraire l'apanage de l'âge adulte et de la vieillesse. Dans ce cas, la généralisation du travail d'ankylose et de déformation à un grand nombre de jointures rend les malades absolument infirmes à un certain moment. Cloués au lit, ils ne peuvent qu'à peine s'alimenter eux-mêmes, bien que leurs fonctions digestives soient intactes. Ils deviennent anémiques, par absence d'aération et d'exercice, quand les membres inférieurs entravent absolument la marche.

Notre ami, le Dr Lacaze-Dori (de Montauban), a précisé, dans une bonne étude clinique [2], les caractères propres au *rhumatisme noueux des enfants*, dont il avait pu suivre plusieurs observations dans le service de notre maître commun, M. J. Simon. « Le début, dit-il, est ordinairement subaigu et les phénomènes de subacuité persistent pendant un temps variable de quelques mois à plusieurs années. Il est exceptionnel que la maladie débute d'une façon suraiguë ou qu'elle succède au rhumatisme articulaire aigu.

« Après un temps plus ou moins long, les phénomènes douloureux diminuent, les exacerbations sont de moins en moins fréquentes; puis la maladie est franchement chronique. Alors, si l'enfant est soumis à un régime convenable, on

(1) *Cliniques de la Pitié*, t. II, 1890.
(2) Thèse inaugurale, Paris, 1882. — Cf. DIAMANTBERGER, Rhumatisme chronique chez les enfants. Thèse de Paris, 1891. — CÉRY, Thèse de Nancy, 1892.

voit la maladie rétrocéder, les déformations disparaître, les mouvements se produire de nouveau dans les jointures atteintes, une amélioration notable se manifester, et, dans quelques cas, la guérison. Celle-ci peut être complète ou seulement relative ; la maladie ayant laissé à sa suite un état de faiblesse générale, de relâchement des tissus fibreux et des ligaments, cause de troubles fonctionnels peut-être permanents. La durée totale varie de un an et trois mois à dix-neuf ans.

« Il est exceptionnel chez l'enfant que le rhumatisme noueux suive une marche progressive, amène des lésions incurables et conduise le malade à la cachexie.

« Dans la majorité des cas, s'il marche d'une façon envahissante, c'est pour rétrocéder ensuite ; et le terme rhumatisme chronique progressif, applicable à la maladie lorsqu'elle affecte les adultes et les vieillards, ne lui convient plus quand elle atteint les enfants. »

On voit coïncider quelquefois, bien rarement, des *cardiopathies* chroniques avec le rhumatisme noueux, surtout les affections aortiques et la péricardite.

Mais il y a loin de cette coexistence possible à la fréquence des complications cardiaques du rhumatisme articulaire aigu.

On a encore relevé comme coïncidences la néphrite interstitielle, les dermatoses (eczéma, psoriasis, acné rosacée), l'asthme, la migraine et les névralgies.

On voit assez fréquemment les malades atteints de polyarthrite chronique déformante devenir *tuberculeux* et phtisiques. M. Bouchard trouve dans ce fait un argument en faveur de l'opinion qui fait de cette affection une maladie de misère, un vice de nutrition distinct de la diathèse rhumatismale.

Nous avons dit plus haut qu'en se basant sur la symétrie des lésions, l'envahissement progressif et régulier des articulations sur la raréfaction du tissu osseux, l'atrophie scléreuse des muscles frappés par groupes systématiques, M. Bouchard avait cru pouvoir chercher des points de comparaison entre les arthropathies du rhumatisme noueux et celles qui se montrent dans l'ataxie, l'hémiplégie, la paralysie agitante, arthropathies de cause névrotrophique.

C'est aussi l'opinion défendue par M. Lancereaux que toutes les altérations dans le rhumatisme chronique ont leur origine dans des désordres matériels ou fonctionnels du système nerveux.

M. Spender dit avoir observé chez des malades atteints d'arthrite rhumatoïde des douleurs fulgurantes, la tachycardie sans lésions organiques du cœur et des taches blanches ou bronzées de la peau, qui lui paraissent constituer des points d'affinité entre l'arthrite rhumatoïde et la maladie de Basedow et qui témoigneraient en faveur de l'origine neurotique de l'arthrite rhumatoïde ([1]).

D'autres auteurs, comme Vulpian et M. Ern. Bernier, concèdent seulement, en raison de la symétrie des lésions, que l'affaiblissement ou exaltation de l'influence trophique des centres nerveux favorise le développement des arthropathies, mais à la condition d'admettre comme cause primordiale et essentielle l'action du rhumatisme. Il reste à savoir ce que c'est au juste que le rhumatisme, et c'est une question à laquelle nous ne nous chargeons pas de répondre ([2]).

([1]) *Brit. méd. Journ.*, 30 mai 1891. — *Anal.* in *Semaine médicale.*

([2]) Pour le diagnostic du rhumatisme chronique progressif avec la maladie ostéo-périostique de Paget, les fausses acromégalies, l'ostéo-arthropathie pneumique, nous renvoyons le lecteur aux chapitres où seront traités ces divers états morbides.

P. Londe considère le rhumatisme chronique « comme une affection régionale dont les districts relèvent sans doute d'un trouble trophique d'origine centrale (d'où l'influence de la tare héréditaire) et dans laquelle à l'arthropathie, phénomène essentiel (d'origine infectieuse ou autre), s'adjoignent des phénomènes purement nerveux, contracture, atrophie musculaire, névrite. Le rhumatisme chronique ressemble surtout à l'arthropathie névritique ». (Nouvelle iconographie de la Salpêtrière.) Cf. Massalongo (8e Congrès de la Société italienne de Médecine interne, 1897).

Récemment une tendance s'est manifestée à dissocier les diverses formes de rhumatisme chronique au point de vue étiologique, mais à les fusionner, au point de vue de la description des lésions et des symptômes, en un syndrome unique, aboutissant de causes disparates, le *syndrome rhumatismal chronique déformant* (Barjon) (1).

L'auteur rappelle qu'on a compris de trois manières les relations entre le rhumatisme articulaire aigu et le rhumatisme chronique déformant : comme deux maladies essentiellement différentes, la seconde ne dérivant jamais de la première (Lancereaux); — comme pouvant coexister, mais sans lien direct, la première pouvant tout au plus prédisposer à la seconde; — comme deux maladies de la même famille, mais le rhumatisme chronique dérivant tantôt du rhumatisme aigu (rhumatisme infectieux), tantôt s'installant d'emblée (rhumatisme diathésique, trophonévrose). M. Barjon ne trouve aucune distinction à établir entre ces deux formes ni au point de vue des cardiopathies concomitantes, ni au point de vue des autres états pathologiques coexistants : diabète, obésité, asthme, artério-sclérose avec néphrite chronique, tuberculose pulmonaire. Il rappelle que M. Bouchard a tiré du chaos du rhumatisme aigu les arthropathies infectieuses sous le nom de pseudo-rhumatismes et admet que certains pseudo-rhumatismes infectieux peuvent devenir chroniques et déformants : type blennorrhagique, type scarlatineux, type tuberculeux non encore connu et que M. Barjon décrit (polyarthropathies simulant l'aspect du rhumatisme chronique chez des tuberculeux ou fils de tuberculeux et coïncidant avec d'autres arthropathies qui ont l'aspect typique des tumeurs blanches).

M. Barjon repousse la théorie qui attribue une origine nerveuse au rhumatisme chronique; il combat les arguments qui ont été invoqués : ressemblance entre le rhumatisme chronique et les arthropathies incontestablement nerveuses (tabes, syringomyélie, paralysie générale), — coexistence de symptômes nerveux (atrophie musculaire, spasme, contractures, exagération des réflexes, troubles trophiques, de la peau, etc.). Les arthropathies nerveuses ont un début brusque, non douloureux, une évolution chronique progressive indolore, une localisation sur une ou deux grandes articulations seulement, l'absence de symétrie, la dislocation totale et précoce, les mouvements anormaux étendus sans tendance à l'ankylose. — L'amyotrophie signalée dans toute arthrite chronique, et les troubles trophiques des téguments sont toujours consécutifs dans le rhumatisme déformant. Les névrites périphériques et les altérations des cellules de la moelle signalées par Pitres et Vaillard, Klippel, Moussous, Massalongo, n'ont été vues que dans des cas trop peu nombreux encore pour servir d'appui à la théorie nerveuse.

Quant aux rapports du rhumatisme chronique et de la goutte, M. Barjon les

(1) *Du syndrome rhumatismal chronique déformant*. Lyon, 1897.

résume en disant que dans une première période on les a confondus et dans la période suivante totalement séparés, dans la période contemporaine on a admis le rhumatisme goutteux comme un rhumatisme chronique évoluant sur un terrain qui semblait préparé pour la goutte, et il y a des auteurs qui voient une parenté entre le rhumatisme chronique simple, le rhumatisme vague, ostéalgique, la rétraction de l'aponévrose palmaire, les nodosités d'Heberden. Mais le rhumatisme goutteux s'attaquerait de préférence aux synoviales, et, demeurant bénin, n'aboutirait pas aux déformations et à la griffe du rhumatisme chronique.

M. Barjon conclut ainsi : les diverses formes de rhumatisme chronique, infectieux, tropho-névrotique, goutteux, souvent liées entre elles par un syndrome articulaire fixe, peuvent être rangées dans un même groupe nosologique sous le nom de syndrome rhumatismal chronique déformant, évoluant en trois périodes. Dans la première (période articulaire), on assiste à l'éclosion des manifestations articulaires qui sont toujours primitives, à des poussées aiguës, subaiguës ou chroniques d'emblée, mais toujours douloureuses; parfois à l'établissement d'une complication viscérale. Dans une seconde période (névro-trophique) se produisent les troubles trophiques : amyotrophie, troubles vaso-moteurs ou cutanés, contracture, rétraction. Dans la troisième (myélopathique), les symptômes nerveux prédominent sur les symptômes articulaires. Les malades prennent l'aspect de médullaires. Le syndrome rhumatismal chronique déformant se développe chez des débilités, des prédisposés, des héréditaires, sous des influences pathogéniques multiples : rhumatisme articulaire, pseudo-rhumatismes (maladies infectieuses diverses, blennorrhagie, scarlatine, tuberculose, diphtérie, etc.); il s'accompagne toujours des mêmes lésions anatomiques essentielles au niveau des articulations et des extrémités osseuses et avec une courbe uroséméiographique identique [1].

***Traitement.*** — En premier lieu, il est indispensable d'instituer une hygiène excellente. Pour soustraire les sujets à l'influence du froid humide, il faudra quelquefois les faire changer de pays ou de climat, ou simplement d'habitation, en tous cas, les habiller chaudement. Il devront n'avoir que des étoffes de laine en contact avec la peau, et coucher dans des draps de flanelle. Il faudra élever le taux de leur vitalité dans la forme torpide par une alimentation reconstituante, chez certains sujets à bon estomac par de hautes doses d'huile de foie de morue, par le fer chez les individus anémiques encore jeunes; chez tous, par des frictions sèches, alcooliques, térébenthinées sur la peau [2].

Dans les manifestations douloureuses aiguës ou subaiguës, on a obtenu parfois quelque sédation par le salicylate de soude; mais le plus habituellement il n'y a guère à y compter. L'antipyrine rend plus de services; le salol aussi. M. J. Simon préconise pour les enfants la teinture de colchique, à la dose de 4 à 10 gouttes par jour, en deux fois; ce médicament sera donné pendant 15 jours de suite, à doses croissantes, puis décroissantes, et devra être repris tous les mois pendant 15 jours, jusqu'à ce que les douleurs aiguës aient disparu depuis longtemps. Comme calmants des douleurs, le chloral, la phénacétine ne m'ont pas donné grands résultats. Desnos a vanté l'hexalgine. J'ai vu tout échouer dans les cas vraiment graves, sauf les opiacés. Charcot

[1] Cf. M. Casal, De l'étiologie du rhumatisme chronique déformant des extrémités à la Salpêtrière. Thèse de Paris, 1897, n° 472.

[2] Œttinger, Thérapeutique du rhumatisme. O. Doin, 1896.

déclarait déjà en 1866 que, dans les cas où il y a des phénomènes d'acuité, on devrait prescrire l'opium; il conseillait aussi le sulfate de quinine.

Le traitement auquel il accordait alors le plus de confiance, d'après son expérience personnelle, était l'emploi des *alcalins à haute dose*, combiné à la quinine. Il a souvent prescrit de 30 à 40 grammes de carbonate de soude par jour, pendant plusieurs semaines, avec des résultats avantageux; il n'a jamais vu se produire les symptômes d'une « dissolution du sang », cette fameuse cachexie alcaline dont la crainte paraît avoir hanté certains médecins d'une autre génération et dont on n'a plus guère vu d'exemples. Les malades ainsi soumis à la médication alcaline intensive ont souvent paru à Charcot avoir une certaine tendance à engraisser, et ils ont éprouvé au moins un certain soulagement pendant les exacerbations fébriles de la maladie.

En dehors des phases d'acuité et de subacuité, comme médication prétendant à modifier profondément la nutrition et à guérir, nous nous trouvons en présence de deux : la médication iodique et la médication arsenicale.

L'*iode* a été employé surtout sous la forme d'iodures alcalins, d'iodure de potassium surtout, de sodium, de calcium (Trastour), de lithium.

Lasègue préconisait exclusivement la *teinture d'iode*[1]. Il insistait beaucoup sur la différence d'action qu'il y a entre celle-ci et l'iodure de potassium. « De ce que l'un des remèdes a été actif ou impuissant, on n'a pas le droit de conclure à l'activité ou à l'inefficacité de l'autre. Après des expériences multiples, Lasègue affirmait que, même à des doses qui dépassent celles qu'on a prescrites habituellement, l'indigestion de l'iode est exempte d'inconvénients. Seulement comme le fer, et plus encore que pour les préparations martiales, il doit être de règle absolue de n'administrer l'iode qu'au moment du repas. L'estomac, à l'état de vacuité, le tolère difficilement, et il occasionne des gastralgies qui ont une frappante analogie avec celles que les ferrugineux provoquent chez certains malades. Pris pendant le repas, il active la digestion plutôt qu'il ne l'entrave, et, sous ce rapport même, il ne serait pas déplacé parmi les stimulants digestifs. Jamais il ne cause ni douleurs, ni vomissements, ni diarrhée, ni accidents gastriques d'aucun ordre, quelle que soit la susceptibilité des sujets. » La dose que Lasègue prescrivait était élevée progressivement de 8 ou 10 gouttes deux fois par jour, à 5 ou 6 grammes pendant le repas, en prenant pour excipient une peu d'eau sucrée ou de préférence de vin d'Espagne qui masque mieux la saveur. Il n'y a jamais eu d'ivresse iodique ou d'amaigrissement appréciable; les malades n'ont même jamais accusé le dégoût qu'entraîne si souvent un remède d'une saveur très prononcée longtemps continué.

L'*arsenic* a été employé par les médecins de tous pays. Il a produit quelquefois une amélioration notable, d'autres fois il a échoué complètement. Charcot le croit sans effet ou même nuisible dans les cas très invétérés de rhumatisme noueux et lorsque la maladie s'est déclarée dans un âge avancé. « L'un des premiers effets de l'emploi du médicament, dit-il, est souvent de réveiller les douleurs et de les exaspérer, dans les jointures habituellement et

[1] *Études médicales*, t. II, p. 679.

plus profondément affectées. Quelquefois même la rougeur et le gonflement se manifestent là où ils n'existaient pas, et l'on peut être obligé de suspendre momentanément le traitement. Mais en général la tolérance s'établit au bout de quelques jours, et l'on peut alors progressivement élever la dose. Il est avantageux d'administrer l'arsenic sous forme de liqueur de Fowler à la dose de deux à six gouttes, et suivant la méthode anglaise, c'est-à-dire peu de temps après les repas. »

N. Zolatavine (*Vratch*, 1897, et *Nouveaux Remèdes*, 1897, nov.) rapporte un résultat très satisfaisant obtenu par l'emploi de l'*acide lactique*, à la dose quotidienne de 10 à 12 gouttes dans une assiette de lait caillé et pendant une année.

Charcot a employé la *teinture ammoniacale de gaïac* avec des résultats analogues à ceux de l'arsenic ; d'abord exaspération des accidents locaux, puis amélioration notable.

La *médication antiseptique*, *générale* et *gastro-intestinale* a été essayée bien des fois. Bannatyne a recommandé la créosote, le carbonate de gaïacol, le benzosol, M. Bouchard a conseillé le naphtol, P. Marie, le salol.

L'arsenic a été surtout employé sous forme de *bains arsenicaux* par Noël G. de Mussy [1]. Au point de vue de leur emploi, cet excellent médecin distinguait les cas dans lesquels la maladie est franchement chronique d'emblée ou devenue telle après effacement complet des caractères d'acuité du début, les phénomènes réactionnels nuls ou peu accentués, et l'excitabilité nerveuse, modérée. Dans ce cas, G. de Mussy faisait dissoudre dans chaque bain 100 à 150 grammes de sous-carbonate de soude, 1 à 8 grammes d'arséniate de soude. En même temps il prescrivait à l'intérieur, en potion ou en pilules, 50 centigrammes à 1 gramme d'extrait de quinquina et 25 à 75 centigrammes d'iodure de potassium, médication interne administrée en plusieurs doses avant les repas et gouvernée de manière à ne pas fatiguer les organes digestifs.

L'association de l'arséniate et du carbonate sodique paraissait à l'auteur plus puissamment résolutive, mais beaucoup plus excitante que l'arséniate seul ; c'est à celui-ci qu'il avait recours dans les cas où le rhumatisme est subaigu par sa forme, chronique par sa durée, avec une excitabilité nerveuse excessive retentissant sur l'appareil circulatoire, ou bien encore dans les cas où la maladie est constituée par une série de paroxymes, de bouffées fluxionnaires qui s'éteignent pour renaître et se succèdent les unes aux autres. Alors on met dans chaque bain 2 à 10 grammes d'arséniate de soude seul, en y ajoutant quelquefois 250 grammes de gélatine. Toutefois on peut, même dans ces cas, ajouter une quantité variable de sous-carbonate de soude, en la proportionnant à l'excitabilité du sujet. Chez les sujets très débilités on peut ajouter du chlorure de sodium ou associer l'arséniate de soude au polysulfure de sodium.

Les bains doivent être pris *tièdes*, entre 35 et 36 degrés centigrades, et la température doit être gouvernée de manière à ce que les malades s'y trouvent agréablement pendant toute la durée, qui est de trois quarts d'heure à une heure et demie. Après chaque bain le malade doit garder le lit pendant une heure ou deux, afin de ne pas troubler par le moindre refroidissement le mou-

[1] Cliniques de l'Hôtel-Dieu, 1874.

vement fluxionnaire périphérique, l'hypercrinie cutanée qu'amène souvent le bain. Au début du traitement, on donne un bain tous les deux jours; s'ils sont bien supportés, on en donne deux, trois, quatre de suite, en ménageant des repos de temps en temps afin de laisser la stimulation qu'il déterminent se modérer et se régulariser pour accomplir son effet consécutif d'apaisement.

Quand les bains exaspèrent momentanément les douleurs, on peut donner à l'intérieur la poudre de semences de ciguë, en pilules de 5 à 10 centigrammes, associée, en cas d'insomnie, à quelque préparation opiacée (poudre de Dower, masse de cynoglosse).

D'après Guéneau de Mussy, les effets des bains arsenicaux sont les uns immédiats, les autres plus tardifs. « La plupart des malades éprouvent pendant le bain de légers picotements de la peau avec un sentiment de mieux-être, de souplesse dans les articulations et d'énergie musculaire qu'ils conservent pendant quelque temps après être sortis du bain. Quand ils sont replacés dans leur lit, leur peau devient le siège d'une chaleur diffuse, de prurit et souvent de moiteur. Comme la fonction sudorifique, la fonction rénale est généralement augmentée.

Après ces premiers effets, il n'est pas rare que les malades accusent une exacerbation des douleurs, accompagnée quelquefois de craquements dans les articulations malades. Outre les calmants à l'intérieur, on peut alors prescrire en applications topiques un liniment renfermant pour 200 grammes de véhicule des extraits de belladone, de ciguë, de jusquiame, thébaïque (de chaque 5 grammes). Il faut rassurer le malade sur cette exagération passagére de ses souffrances et lui faire entrevoir qu'elle annonce un travail réparateur favorable. Quand les malades, sans éprouver de douleurs vives, sont tourmentés par de l'agitation, des inquiétudes dans les membres, une sensation de chaleur et de prurit trop accusée, on emploie l'arséniate de soude seul, comme il a été dit plus haut, ou on espace les bains.

Comme incidents à signaler chez certains malades, N. G. de Mussy cite une éruption érythémateuse très prurigineuse, parfois limitée aux articulations du genou et du coude dans le sens de l'extension; quelquefois de la diarrhée après vomissements.

Quant au bénéfice local obtenu, il serait le suivant, d'après le même auteur : Souvent, après un petit nombre de bains, la tuméfaction a diminué; la souplesse remplace la rigidité des articulations. Quand les désordres du squelette ne sont pas trop considérables, les membres déviés reprennent peu à peu leur direction normale. La déformation ne disparaît pas complètement, mais elle diminue, et surtout elle cesse de mettre obstacle à l'action des membres. Il est probable que ce travail réparateur agit efficacement sur les lésions osseuses les plus récentes et sur les dépôts morbides développés dans les parties molles. En même temps les muscles qui s'étaient atrophiés par défaut d'exercice semblent se développer; les espaces intercostaux sont moins déprimés.

Dès que la maladie est enrayée, quand la fluxion articulaire a diminué, le *massage*, les exercices rythmés et répétés plusieurs fois chaque jour, principalement dans le bain, contribuent puissamment à hâter le retour des membres à leur direction normale et le rétablissement de leurs fonctions. Les premières fois, ces manœuvres sont douloureuses et accompagnées de craquements qui ne dépendent pas seulement du frottement des surfaces articulaires altérées, mais de la rupture des brides qui s'opposent à leur mouvement. Il faut y procéder avec une grande prudence, graduer l'étendue et la durée de ces mouvements,

ne rompre chaque jour qu'un petit nombre de ces adhérences morbides, sous peine de s'exposer à des accidents inflammatoires.

Dans quelques cas la modification a été aussi rapide que profonde. Une malade, impotente depuis sept ans, a pu marcher, se servir de ses membres après une vingtaine de bains, et un an après, bien qu'elle exerçât un métier fatigant, son rétablissement ne s'était pas démenti. Le plus souvent, soulagés après sept ou huit bains, les malades en ont dû prendre une trentaine au moins pour recouvrer l'usage des articulations.

Dans quelques cas cette médication a soulagé sans guérir ; plus rarement elle a complètement échoué. La variété malheureusement assez commune d'arthrite rhumatismale chronique qui revêt l'apparence *fongueuse* avec empâtement élastique, fausse fluctuation caractéristique du développement des fongosités articulaires et qui peut occuper plusieurs articulations (genoux, cous-de-pied, poignets), paraît plus réfractaire que toute autre à la thérapeutique. Même dans ces cas, la nutrition générale est presque toujours heureusement modifiée, l'hématose semble plus active, la peau se colore en même temps que les malades prennent de l'embonpoint.

« Quand on a obtenu un résultat favorable, il serait imprudent, sous peine de s'exposer à une récidive, de suspendre le traitement avant que l'organisme ait été soumis pendant un temps suffisant à son action modificatrice. Les malades, délivrés de leurs atroces douleurs, retrouvant la liberté de leurs mouvements, veulent quelquefois abandonner prématurément la médication qui leur a procuré ces avantages. Ils feront plus sagement d'y recourir de temps en temps, alors surtout que le retour des douleurs les avertit d'un retour offensif. Chaque année, au printemps et à l'automne, ils reprendront quinze à vingt-cinq bains, en choisissant les jours où les conditions atmosphériques sont favorables, et en évitant de s'exposer à l'air extérieur après avoir pris le bain. »

Le mode d'action des bains arsenicaux, comme des bains minéraux en général, est loin d'être tranché ; en dehors de la question d'absorption par la muqueuse respiratoire de principes minéraux volatilisables par la chaleur du bain, l'absorption du principe minéralisateur par la peau, non excoriée, n'est guère acceptée par aucun physiologique actuel. Pour l'arsenic en particulier, Réveil, Gobley et Avisard, Ducom n'en ont pas trouvé trace dans les urines des malades ayant pris plus de 20 bains arsenicaux, tandis que l'arsenic apparaît vite dans les urines des sujets sounis à la médication arsenicale interne. « Il paraît donc assez probable, dit à ce sujet Charcot, que ces deux méthodes n'agissent point de la même manière sur l'organisme, même en admettant qu'elles soient l'une et l'autre également efficaces pour combattre la maladie, ce dont je serais disposé à douter. »

Lasègue, après avoir expérimenté « avec une infatigable persévérance » les bains alcalins, arsenicaux, de sublimé, etc., avait acquis la conviction que la *température* joue un rôle prépondérant, ou du moins que les bains employés contre le rhumatisme noueux sont loin d'agir seulement par leur composition chimique [1]. « Un bain de sublimé à 30 degrés ne ressemble en rien au même bain élevé à une température de 40 à 50 degrés, ce sont deux médicaments. » Les individus atteints de rhumatisme noueux, préservés des complications qui contre-indiqueraient le traitement, éprouvent un véritable bien-être local et

(1) *Loc. cit.*

général à la suite des *bains surchauffés* et surtout *à température croissante*. La raideur articulaire s'atténue, les jointures sont moins empâtées, les mouvements moins pénibles. Après une cure prolongée par les bains simples de 40 à 45 degrés administrés *tous les deux jours pendant des mois*, le profit est plus douteux des bains chauds quotidiens; des malades condamnés au lit et à l'oisiveté ont pu reprendre quelques travaux manuels, se lever, marcher, descendre les escaliers, tous exercices qui semblaient leur être désormais interdits. Lasègue n'était pas de ceux qui se font des illusions sur la curabilité du rhumatisme noueux. « Le problème, dit-il, n'est pas d'atténuer des lésions passées à l'état de fait acquis et de liquider le passé; la maladie reste incessamment, pendant la cure, en pleine évolution. Au moment où vous croyez avoir réalisé un bénéfice définitif, une nouvelle crise aiguë ou une série d'accès subaigus vient tout compromettre. Si décourageantes que soient ces récidives prévues théoriquement, mais dont on espère être préservé, il n'en faut pas moins persévérer dans l'usage du traitement, quel qu'il soit. Les bains chauds, qui ne conjurent pas mieux que les autres médications l'aptitude aux rechutes, contribuent-ils à modérer les crises actives? — Tolérés même pendant les périodes de fluxion douloureuse, ils ne servent réellement que durant les rémissions.

En dehors de l'espèce classique du rhumatisme noueux, il existe des variétés nombreuses de rhumatisme déformant, qui, s'écartant du type, offrent à la curation des chances beaucoup moins favorables. Lorsque l'affection se limite à un très petit nombre d'articulations plus ou moins symétriques, quelque considérable que soit la déformation, les bains chauds peuvent guérir, à la condition toutefois que non seulement les lésions soient limitées, mais que la maladie soit éteinte. Lasègue a recherché dans ces cas l'influence comparée des bains généraux et des bains locaux, que permettrait souvent d'employer une déformation localisée à une articulation ou à un segment de membres; les bains locaux lui ont paru toujours et partout inférieurs.

Les *bains de vapeur térébenthinés* rendent des services dans les formes modérément intenses du rhumatisme chronique, pour aider à la résolution des engorgements articulaires consécutifs à une attaque de rhumatisme subaigu prolongée. On a aussi utilisé avec avantage les *bains d'air chaud et sec*. J'ai vu employer plusieurs fois avec avantage les *fumigations de baies de genièvre* projetées sur un brasero qu'on a placé sous le siège du malade, celui-ci étant enveloppé jusqu'au cou dans une couverture, au centre de laquelle on a ménagé un orifice pour passer la tête et dont les pans retombent tout autour jusqu'à terre.

Il faut absolument proscrire les bains de mer et les séjours aux bords de l'Océan.

Les *stations minérales* les plus convenables sont celles dont les eaux sont chaudes, chlorurées, sulfureuses ou arsenicales, plus ou moins fortement minéralisées, suivant l'allure de l'affection et la caractéristique constitutionnelle des malades.

Les *boues* végéto-minérales chaudes (Dax, St-Amand) doivent être essayées. C. Paul, Féréol ont déposé en leur faveur; elles pourraient être efficaces même transportées; dans les cas les plus graves elles échoueront, comme tout autre moyen.

On tire certains avantages des *bains de sable chaud* tels qu'on les prend à Lavey (Suchard).

[P. LE GENDRE.]

Comme agents locaux, outre les *topiques calmants*, on peut employer alternativement les cataplasmes de sable chaud appliqués sur les jointures dans les poussées douloureuses, les *révulsifs*, et dans les périodes torpides les *résolutifs* (badigeonnages iodés, vésicatoires volants, ignipuncture, compression, massage).

Le *massage* quotidien est des plus utiles pour enrayer l'atrophie musculaire et favoriser la résorption des infiltrations péri-articulaires.

On a préconisé l'*électricité* sous forme de courants continus. La galvanisation aurait pour résultats : de faire cesser rapidement les douleurs, les contractures, d'aider à la disparition des nodosités et de combattre l'atrophie musculaire. « On applique le pôle positif, représenté par une large plaque mouillée, sur la région cervico-dorsale (pour les membres supérieurs), ou sur la région dorso-lombaire (pour les membres inférieurs), on plonge les extrémités malades dans un bassin de porcelaine plein d'eau légèrement salée et à la température du corps. On met cette eau en communication avec le pôle négatif de la pile au moyen d'une plaque métallique et d'un conducteur. Les séances auront de 10 à 15 minutes, seront faites tous les jours pendant le premier mois, puis à intervalles plus éloignés. L'intensité du courant variera suivant l'âge du sujet (8 à 12 milliampères chez les enfants)[1]. »

En réalité, rien n'est plus décourageant que de soigner les variétés déformantes progressives du rhumatisme chronique[2]. Parmi les médications très nombreuses que j'ai personnellement essayées, je n'en retiens que deux qui m'aient donné un résultat appréciable. Je les associe ordinairement. C'est d'abord la teinture d'iode à doses croissantes de 20 à 60 gouttes par jour en 3 fois (61 gouttes font 1 gramme). Je ne sais comment Lasègue avait pu pousser jusqu'à 6 et 8 grammes. J'ai administré jusqu'à 100 gouttes, mais j'ai presque toujours constaté l'intolérance gastro-intestinale au delà de 60 gouttes ; j'ai entendu plusieurs malades se plaindre de douleurs dans les glandes salivaires, notamment au niveau des parotides, que l'élimination de l'iode irrite probablement. Au-dessous de 60 gouttes, et surtout à 30 gouttes *pro die*, chez l'adulte, 10 gouttes chez l'enfant de 5 à 10 ans, les fonctions digestives sont stimulées et s'accomplissent parfaitement : les malades engraissent. J'ai vu plusieurs fois cesser au bout de deux semaines les douleurs et l'état général s'améliorer. Je conseille des cures de 20 jours, séparées par des repos de 10 jours. Au bout de deux mois une cure d'arséniate de soude de 20 jours obvie à la dénutrition, si elle est trop active ; ce n'est qu'après plusieurs mois que les déformations, la gêne des mouvements commencent à rétrocéder dans les cas favorables.

La seconde médication à laquelle je puisse attribuer d'heureux effets est l'emploi des bains chauds alcalins et arsenicaux, d'après la formule de N. G. de Mussy.

(1) Note de Boudet de Paris dans la Thèse de Lacaze-Dori.

(2) Consulter encore la discussion qui a eu lieu au 15e *Congrès allemand de médecine interne*, après les rapports de Baümler et A. Ortt, et à laquelle ont pris part Schuller, Thoma, Davidsohn, Friedländer, von Noorden. (Juin 1897.)

Juin 1898.

# MALADIES INFECTIEUSES

## COMMUNES A L'HOMME ET AUX ANIMAUX

**Par G.-H. ROGER**

Professeur agrégé à la Faculté de Paris. Médecin de l'hôpital de la Porte d'Aubervilliers.

## CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les découvertes qui se sont produites dans ces dernières années, en élargissant le cadre de la médecine expérimentale et de la pathologie comparée, ont considérablement augmenté l'intérêt que suscite l'étude des maladies infectieuses qui sont communes aux hommes et aux animaux et peuvent se transmettre des uns aux autres dans les conditions habituelles de la vie [1]. L'histoire des *zoonoses* acquiert chaque jour plus d'importance et par les recherches qu'elle suscite et par les préceptes hygiéniques auxquels elle conduit. C'est à peine si nous avons besoin de rappeler que ce groupe comprend le *charbon*, la *morve*, la *rage*, c'est-à-dire les infections qui ont le plus contribué aux progrès de la bactériologie. Leur étude ne présente pas moins d'intérêt au point de vue pratique; car leur prophylaxie découle des recherches modernes, qui ont établi que presque toujours l'homme contracte ces affections au contact des animaux malades. Sans doute il existe quelques faits où la contagion a eu lieu de l'homme à l'hommne ; mais cette étiologie est tout à fait insolite et exceptionnelle.

Ces trois infections représentent, avec la *tuberculose*, les prototypes des maladies communes à l'homme et aux animaux ; nous les décrirons en détail dans des chapitres spéciaux. Il nous suffira actuellement de passer rapidement en revue les autres maladies infectieuses, en insistant sur les données fournies par la pathologie comparée.

Les mêmes agents microbiens suscitent chez tous les êtres les manifestations infectieuses qui, trop souvent encore, viennent compliquer les lésions traumatiques.

La suppuration, fréquente chez le cheval, assez commune chez le mouton et

[1] Voir à ce sujet les divers travaux publiés dans le *Recueil de médecine vétérinaire*.
On pourra consulter encore les ouvrages suivants :
Friedberger et Frohner, Pathologie et thérapeutique spéciales des animaux domestiques. (Trad. française de MM. Cadiot et Ries.) Paris, 2 vol., 1891-92. — V. Galtier, Traité des maladies contagieuses des animaux domestiques. Paris, 2 vol. 1891-92. — Roger et Cadiot, Pathologie comparée de l'homme et des animaux. *Traité de pathologie générale*, publié par M. Bouchard, t. I, p. 85-124, Paris, 1895. — Nocard et Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. 1 vol. Paris, 1896.

le porc, est plus rare chez le chien, le chat, le bœuf et surtout chez les oiseaux. Dans tous les cas, elle est due aux microbes qu'on trouve chez l'homme, comme le montrent les chiffres suivants :

| | KARLINSKI | | CADIOT ET ROGER | |
|---|---|---|---|---|
| | Mammifères. | Oiseaux. | Cheval. | Chien. |
| Staphylococcus aureus | 25 | 15 | 10 | 8 |
| — albus | 15 | 11 | 20 | 10 |
| — citreus | 5 | 14 | » | » |
| — aureus et albus | » | » | 10 | 12 |
| Streptococcus pyogenes | 25 | 11 | 6 | 2 |
| Staphylococcus et streptococcus | » | » | 7 | 3 |
| Micrococcus tetragenus | 9 | 10 | » | » |
| B. pyogenes fœtidus (B. coli) | 4 | 10 | » | » |
| B. pyocyaneus | » | » | 3 | 3 |
| | 81 | 71 | 53 | 44 |

Il résulte donc de ces recherches que, dans les suppurations du cheval et du chien comme dans celles de l'homme, on rencontre les staphylocoques plus souvent que les streptocoques, le staphylocoque blanc plus souvent que le doré. Comme chez l'homme aussi, on trouve fréquemment plusieurs espèces bactériennes réunies dans un même foyer. Comme chez lui, on peut observer, sous l'influence de ces mêmes microbes pyogènes, des infections plus ou moins graves, notamment des septicémies et des pyohémies. C'est surtout chez le cheval et chez le chien qu'on voit des septicémies à marche rapide relevant du streptocoque.

Le streptocoque joue aussi le principal rôle dans les infections puerpérales, surtout fréquentes chez la vache, et dans les polyarthrites pyohémiques qui ne sont pas rares chez les nouveau-nés, veaux, poulains, agneaux.

En dehors de la puerpéralité, on peut observer, chez le cheval surtout, l'infection purulente à la suite de grandes plaies suppurantes, particulièrement de celles qui sont entretenues par la nécrose des os et des tendons; il s'agit, en général, d'une infection streptococcique.

S'il produit souvent de la suppuration, le streptocoque détermine rarement de l'érysipèle chez les animaux; on en a pourtant observé des cas chez le cheval, le bœuf, le chien, et on peut facilement reproduire la maladie chez le lapin; mais, le plus souvent, les éruptions cutanées d'apparence érysipélateuse sont dues à des staphylocoques et notamment au staphylocoque blanc.

Il est un groupe de microbes désignés sous le nom générique de *Bacilles des septicémies hémorragiques* dont l'importance en pathologie comparée est considérable. Le type du genre est représenté par la bacille du choléra des poules, qui peut se rencontrer dans les matières putréfiées (Koch), dans les eaux contaminées (Gaffky), ce qui explique sa facile dissémination.

La bacille de la septicémie hémorragique est l'agent d'au moins quinze maladies considérées autrefois comme différentes : les distinctions ont été établies d'après les espèces atteintes. Ce sont : le choléra des poules, la maladie des grouses, des palombes, des canaris; le choléra des canards; l'entérite infectieuse des poules; la dysenterie épizootique des poules et des dindes; la septicémie du lapin; la septicémie du furet; la maladie des animaux sauvages; la barbone des buffles; la maladie du maïs-fourrage; la pleuro-pneumonie septique des veaux; la pneumonie contagieuse du porc, ou *swine-plague*, *Schwei-*

*neseuche*; la pneumo-entérite infectieuse du porc, ou *Hog-cholera*, *Schweinepest*.

Il existe entre les microbes trouvés dans ce groupe des différences assez considérables, qui rappellent celles qu'on observe dans le groupe des colibacilles et des paracolibacilles. Le rapprochement est d'autant plus juste que les caractères considérés comme distinctifs sont les mêmes dans les deux cas : aspect différent des cultures sur pomme de terre et dans le lait, production d'indol, mobilité ou immobilité des éléments. Or, ces différences sont essentiellement contingentes; il existe entre toutes ces variétés et entre toutes les maladies que nous venons de nommer tellement de transitions qu'on a été conduit à les réunir dans un groupe.

S'ils jouent un rôle pathogène très important chez les animaux, ces microbes s'observent rarement chez l'homme. Inoculé accidentellement le bacille du choléra des poules provoque simplement un abcès. Quelques auteurs, Steinberg, Babes, Belfanti et Pescarolo ont signalé sa présence dans diverses affections humaines à côté d'autres agents pathogènes. Nous l'avons trouvé associé à diverses bactéries et notamment au colibacille dans le liquide d'une pleurésie putride.

Parmi les autres agents septicémiques, il faut citer le *Proteus vulgaris* et surtout le *Bacillus coli communis*. Ce dernier microbe, qui se rencontre dans le tube digestif de tous les mammifères, provoque des infections assez variées dans leur physionomie clinique; il peut être pyogène et représente la cause principale des péritonites par perforation, des angiocholites suppurées, des septicémies d'origine intestinale; on voit fréquemment des lapins succomber à une diarrhée abondante, et l'on constate, par l'examen bactériologique, que les accidents sont dus au *Bacillus coli*, qui a envahi leur organisme.

Le tube digestif sert d'habitat à d'autres bactéries pathogènes. Chez le cheval, on trouve le vibrion septique, agent de la gangrène gazeuse, et le bacille du tétanos. Ces deux microbes anaérobies, abondamment répandus à la surface du sol, envahissent assez fréquemment les plaies anfractueuses, souillées par de la terre ou des poussières; ils trouvent dans les tissus contus et mortifiés un milieu favorable à leur développement et provoquent une maladie qui peut ensuite se propager au moyen d'instruments insuffisamment désinfectés et se transmettre à d'autres animaux, aux moutons ou aux chèvres, plus rarement aux carnassiers ou à l'homme.

Les derniers travaux bactériologiques ont établi que les *affections pseudo-membraneuses* peuvent être produites par les microbes les plus divers : chez l'homme, à côté de la diphtérie due au bacille de Lœffler, il existe des affections analogues au point de vue objectif, qui relèvent d'autres agents, et notamment du streptocoque.

Chez les animaux, les résultats sont semblables : plusieurs bactéries peuvent déterminer des fausses membranes, mais presque jamais on n'a rencontré le bacille de Lœffler. Quelques auteurs ont soutenu, il est vrai, que la *diphtérie aviaire* est identique à la diphtérie humaine et ont cité un certain nombre de cas de contagion réciproque. Nous ne voudrions pas rejeter absolument les observations publiées, mais nous devons faire remarquer qu'aucune d'elles ne présente de garanties suffisantes pour être acceptée d'une façon définitive ; d'ailleurs l'expression de diphtérie aviaire s'applique à des maladies fort différentes et qui semblent n'avoir entre elles aucun rapport ; la plupart des cas

publiés par les vétérinaires comme des exemples de diphtérie viscérale, parfois même de diphtérie cutanée, ressortissent, en réalité, à la tuberculose.

En étudiant les fausses membranes des oiseaux malades on a rencontré plusieurs espèces de parasites : le plus souvent ce sont des bâtonnets à extrémités arrondies qui ont été découverts par Lœffler chez le pigeon, retrouvés par Eberlein chez la perdrix et qui, d'après Loir et Ducloux, peuvent produire chez l'homme des lésions pseudo-membraneuses. Ces bacilles s'observent dans les fausses membranes, dans les viscères et dans le sang, ce qui suffirait déjà à les différencier des bacilles humains; ils s'en distinguent d'ailleurs par divers caractères et par leur faible pouvoir pathogène vis-à-vis de la plupart des mammifères.

D'autres fois, on a trouvé des grégarines ou des flagellés (Pfeiffer) : des cercomonades ont été observées par Rivolta chez la poule, par Zürn chez le pigeon; dans les cas de diphtérie grégarinienne, le tégument cutané présente souvent des végétations tuberculiformes qu'on a voulu identifier au *molluscum contagiosum* de l'homme.

Il existe des affections diphtériques chez différents mammifères, notamment chez les bovidés. Dammann supposa dès 1877 que la diphtérie du veau était identique à celle de l'homme, mais il n'apporta aucune preuve à l'appui de son opinion. Plus récemment Klein a soutenu que le chat et la vache peuvent être atteints par le bacille de la diphtérie humaine et servir à propager cette maladie; mais une pareille assertion ne peut être acceptée sans réserve, car les recherches de Lœffler ont démontré, dans la diphtérie bovine, la présence d'un bacille différent de celui qu'on rencontre habituellement chez l'homme. Aussi, dans l'état actuel de la science, est-on porté à admettre que les diphtéries des oiseaux, des bovidés et de l'homme ne sont pas dues au même agent. Cette conclusion n'est pas faite pour surprendre, puisque chez l'homme lui-même divers microbes sont capables de susciter la production de fausses membranes. Il ne faut pas en déduire que la contagion soit impossible entre les diverses espèces animales; mais il n'y a actuellement aucun fait qui prouve cette transmissibilité.

La *pneumonie* n'est pas rare chez les animaux; parfois elle est due à un pneumocoque semblable à celui de l'homme : c'est ce que Pernice et Alessi ont observé chez le chien et ce que nous avons constaté chez des lapins qui succombèrent spontanément pendant l'hiver 1891-1892.

Mais c'est le cheval qui est le plus fréquemment atteint; chez cet animal, comme chez l'homme, il existe diverses variétés de pneumonies, dues à des agents différents. Le plus souvent, il s'agit de pneumonies lobaires dont l'étude montre combien il est difficile d'interpréter exactement les faits qu'on observe. Schütz a trouvé dans les foyers hépatisés et dans l'exsudat pleural des bactéries ovales et capsulées, souvent disposées deux par deux ou en chaînettes. Ces microbes se rapprochent, par leur forme, du pneumocoque de Talamon-Frænkel; ils en diffèrent par quelques caractères : ils se développent déjà à 17°, tandis que le pneumocoque ne pousse qu'à partir de 24° et ne donne de riches cultures qu'à 36°; ils sont pathogènes pour la souris, le lapin, le cobaye, alors que l'agent de la pneumonie humaine est sans action sur ce dernier animal. Suivant l'importance qu'on attachera à ces caractères différentiels, on verra dans ces deux microbes deux espèces différentes ou deux variétés d'une seule espèce.

La pneumonie du cheval peut se terminer par *gangrène*; dans ce cas on trouve le pneumocoque de Schutz uni à des bactéries de la putréfaction. Ce fait présente un certain intérêt, car on tend à admettre aujourd'hui que, chez l'homme, la gangrène pulmonaire relève d'un processus semblable; c'est le résultat d'une association microbienne : des saprophytes viennent se développer dans le poumon malade et exercent leur action nocive dans un tissu altéré par le pneumocoque.

A côté de la pneumonie nous placerons la broncho-pneumonie pseudo-lobaire du cheval qui est due à divers streptocoques. Dans un cas de ce genre, nous avons décelé un streptocoque analogue à celui de l'érysipèle et pathogène pour le lapin. Cadéac, Tetzner ont fait des constatations analogues; ce dernier auteur a signalé la présence du microbe dans le tube digestif et par conséquent la possibilité d'une transmission par le fumier. On peut rapprocher de ces faits les observations de MM. Violet et Galtier sur la pneumo-entérite des fourrages, qui serait due à deux microbes, un diplocoque et un streptocoque.

Une autre variété d'inflammation pulmonaire est représentée par la pneumonie catarrhale et la broncho-pneumonie lobulaire, leur étude bactériologique n'est pas faite; mais leur évolution, leur anatomie pathologique et surtout leur étiologie permettent de les assimiler aux affections analogues de l'homme. Elle se rencontrent en effet chez les sujets débilités et aux deux extrêmes de la vie; elles sont surtout fréquentes chez les chiens, survenant au cours ou à la suite de la maladie du jeune âge, et causant souvent de grands ravages dans les meutes.

Enfin on tend de plus en plus à considérer le rhumatisme articulaire aigu comme étant de nature infectieuse. Les recherches récentes d'Achalme, Thiroloix, Triboulet, Coyon, nous ont fait connaître l'existence chez les rhumatisants de bacilles anaérobies qu'il serait intéressant de rechercher chez les animaux. On sait en effet que le cheval, le chien, le porc et surtout le bœuf peuvent être atteints de polyarthrites fébriles, aiguës, douloureuses, coexistant parfois avec du rhumatisme musculaire, et s'accompagnant de déterminations cardiaques, pleurales et même oculaires.

Divers maladies exotiques paraissent transmissibles de l'homme aux animaux.

La *fièvre récurrente* peut atteindre le singe. Steel a observé, aux Indes, une maladie épizootique du cheval, caractériséee par la présence dans le sang de spirilles dont les caractères morphologiques sont analogues à ceux de l'homme.

La peste décime les rats habitant les maisons des individus atteints de cette infection, et M. Yersin a obtenu des résultats positifs en inoculant à ces rongeurs des cultures du microbe qu'il a découvert.

La fièvre jaune atteint divers animaux et notamment les chiens.

Enfin on a cité des cas de lèpre chez le chat et même chez les perroquets vivant dans les asiles de lépreux.

Les récentes épidémies de grippe ont appelé l'attention sur la transmissibilité de cette maladie aux animaux. Olivier a relaté des cas de contagion chez le chat; Sisley soutient que les épidémies humaines coexistent avec des épizooties équines. On ne pouvait jusqu'à présent que raisonner par analogie : mais la question devrait être reprise, aujourd'hui que l'on connaît l'agent de cette maladie chez l'homme, le bacille de Pfeiffer.

[G.-H. ROGER.]

Quoi qu'il en soit, la maladie qu'on désigne chez le cheval sous le nom d'influenza, n'a rien à voir avec notre grippe. L'influenza du cheval, appelée encore fièvre typhoïde, pneumonie typhoïde, fièvre rouge, fièvre catarrhale, est une affection contagieuse, certainement microbienne; mais elle diffère également de l'influenza et de la fièvre typhoïde; on ne trouve pas, à l'autopsie, les ulcérations si caractéristiques des plaques de Peyer, et l'on n'est pas parvenu à déceler dans l'organisme des animaux un bacille analogue à celui d'Eberth.

Il existe encore chez les animaux plusieurs maladies infectieuses dont les agents pathogènes sont bien connus, mais n'ont pas été retrouvés chez l'homme. Nous signalerons spécialement la *péripneumonie contagieuse des bêtes à cornes* dont l'étude bactériologique a été faite récemment par MM. Nocard et Roux, le *rouget des porcs*, dont le microbe entrevu par Pasteur et Thuillier a été décrit par Lœffler et par Schütz; le *charbon symptomatique*, bien différent du charbon vulgaire, dû à un bacille anaérobie, découvert par MM. Arloing, Cornevin et Thomas, et analogue, sinon identique, au bacille de la gangrène gazeuse.

Nous pourrions facilement augmenter la liste de ces diverses infections; nous avons indiqué les principales, et nous avons essayé de montrer combien il est difficile, même quand on connaît l'agent pathogène, de formuler des conclusions précises.

Nous arrivons maintenant à un autre groupe de maladies infectieuses, dont plusieurs sont manifestement transmissibles des animaux à l'homme, mais dont les agents pathogènes ne sont pas encore connus. En première ligne, et d'après leur importance, nous placerons les fièvres éruptives.

Il en est une qui est commune aux animaux et à l'homme, ou plutôt qui est transmissible à ce dernier, c'est la *vaccine*. A peine si nous avons besoin de rappeler que le *horse-pox* s'inocule à la vache et que le *cow-pox* s'inocule à l'homme et qu'ensuite il peut faire retour à la vache et même au cheval. Mais l'histoire de la vaccine soulève immédiatement la question si obscure des maladies varioliques. La *variole* humaine est-elle ou non identique à la vaccine ? Quel rapport existe-t-il entre ces deux maladies et la maladie des chiens, la clavelée ou variole du mouton, la clavelée du lapin et du lièvre, les affections varioleuses des volailles ? Autant de questions qu'on doit poser, mais qu'il est impossible de résoudre. Sans doute, on trouve des analogies entre ces fièvres éruptives; mais ces analogies ne doivent pas faire conclure à l'identité. C'est ainsi, par exemple, que la maladie des chiens ne peut s'inoculer à la vache et que la vaccine, qui prend chez le jeune chien, ne le met pas à l'abri de la maladie (Trasbot); elle ne semble pas davantage rendre le mouton réfractaire à la clavelée.

Aussi tend-on à admettre actuellement qu'il existe plusieurs espèces de varioles : la *clavelée* qui est spéciale au mouton ou plutôt aux ovidés, mais peut se transmettre par inoculation ou spontanément au bœuf, au cheval, au porc ou même à l'homme (Schmidt, Fourquier et Bosc); la *variole de la chèvre*, qui est très rare et ne s'inocule pas au mouton; la *variole porcine* qui peut se développer chez l'homme et à la chèvre (Gerlach), et à laquelle on a attribué une origine tantôt humaine, tantôt ovine; la *variole humaine*, inoculable au cheval, au bœuf, au porc, au mouton, à la chèvre et au chien; la *variole équine* (*horse-pox*) et la *variole bovine* (*cow-pox*), qui paraissent identiques, sont inoculables à l'homme (*vaccine*) et à divers animaux, et sont considérées par un grand nombre

d'auteurs comme dérivant de la même souche que la variole humaine; enfin la *maladie des chiens* qui paraît très différente des précédentes.

Parmi les autres fièvres éruptives nous devons une mention à la *scarlatine*. Klein a décrit une maladie épizootique de la vache qui, par le lait, transmettrait la scarlatine aux enfants; l'auteur a réussi à isoler un streptocoque des ulcères de la peau de la vache et il en a trouvé un semblable dans le sang des scarlatineux. Mais ces faits commandent une grande réserve; il s'agit peut-être de streptocoques accidentels, nullement spécifiques.

Tout le monde paraît d'accord actuellement sur la contagiosité de la *fièvre aphteuse*. Cette maladie qui s'observe chez les bovidés, les moutons, les chiens et les porcs, peut se transmettre à l'homme, comme l'avaient déjà établi les recherches de Michel Sagar en 1765. Ce fait trouve une confirmation dans la coexistence fréquente d'épidémies et d'épizooties, dans l'inoculation accidentelle chez les bouchers et les garçons de ferme, et surtout dans les nombreux cas dus à l'usage du lait, qui n'est pas virulent par lui-même, mais le devient par son mélange avec le liquide des pustules développées sur les trayons.

Nous ne croyons pas qu'on doive assimiler la *dourine* du cheval à la *syphilis* de l'homme. C'est une opinion très répandue en Algérie que, par des rapports contre nature, l'homme malade infecte l'ânesse, celle-ci le baudet et celui-ci la jument. La différence des accidents primitifs, l'absence de lésions comparables aux manifestations tertiaires, l'apparition précoce de la paraplégie, se montrant dès le deuxième mois de l'infection, enfin l'inutilité et même le danger du traitement mercuriel, tels sont les principaux arguments qu'on peut invoquer contre cette assimilation.

Rappelons enfin qu'en Amérique et en Sicile la *fièvre jaune* aurait été observée chez le cheval et le chien (Beauville, Chicoli).

On sait aujourd'hui que les bactéries ne sont pas les seuls agents des maladies infectieuses; le rôle des végétaux plus élevés, *Oidium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Strepothrix*, tend chaque jour à s'accroître. Nous reviendrons sur leur histoire et sur les maladies similaires qu'ils peuvent produire chez l'homme et chez les animaux dans les chapitres consacrés à l'actinomycose et aux pseudotuberculoses.

Nous rappellerons seulement que l'*Oidium albicans* peut se développer sur la muqueuse buccale d'un grand nombre de jeunes animaux et particulièrement chez les veaux, les poulains et les volailles; Martin a observé une poule infectée par un enfant malade.

A côté des maladies infectieuses, attribuables à des parasites végétaux, il faut faire une place aux *protozoaires*, qui représentent de véritables *microbes animaux*.

Des quatre classes que comprennent les protozoaires, deux seulement nous intéressent, les rhizopodes et les sporozoaires. Parmi les *rhizopodes*, nous trouvons les *amibes* dont plusieurs espèces habitent le tube digestif, et auxquelles on a attribué la production de certaines colites; Lœsch serait parvenu à provoquer chez le chien une inflammation avec ulcération de la muqueuse rectale en faisant ingérer, trois jours de suite, des matières diarrhéiques renfermant de ces micro-organismes. Mais ce sont surtout les travaux de Kartulis qui ont appelé l'attention sur les propriétés pathogènes de ces parasites; les

recherches de cet auteur tendent à établir que la dysenterie est sous la dépendance d'une amibe, qu'il a pu cultiver et dont l'inoculation a reproduit la maladie chez des chats.

Les *sporozoaires* se divisent en grégarines et psorospermies. Les *grégarines* représentent des parasites qu'on rencontre surtout chez les invertébrés. Dans ces derniers temps on en a observé chez les mammifères : Pfeiffer en a trouvé chez l'homme dans la variole, la vaccine, la scarlatine, le zona; mais leur rôle pathogénique n'est nullement établi.

Les *psorospermies* ont pour nous un tout autre intérêt; c'est dans ce groupe que se placent les *coccidies* (1), auxquelles des travaux récents font jouer un rôle important dans la pathologie infectieuse, et spécialement dans la production du cancer. Nous sommes ainsi ramenés à notre sujet, puisque le cancer n'est pas rare chez les animaux, particulièrement chez les chiens et les chevaux (2). On peut rencontrer chez eux des néoplasmes tout à fait semblables à ceux de l'homme, de même qu'on peut rencontrer la mélanose et la leucocythémie, ces deux états morbides qu'on a voulu rapprocher du cancer. Jusqu'ici on a peu étudié les parasites du cancer des animaux. Ce n'est pas à dire que les coccidies soient rares chez eux; on en trouve à chaque instant dans le foie du lapin où elles envahissent les voies biliaires, suscitant des proliférations épithéliales et conjonctives. En étudiant la psorospermose du lapin, M. Malassez a observé des formes semblables à celles qu'on a décrites chez l'homme; ce sont des éléments qui rappellent les cellules dites colloïdes des épithéliomes, les grains particuliers du molluscum contagiosum, de la psorospermose folliculaire végétante, etc.

Les coccidies ont été retrouvées chez plusieurs animaux domestiques; on en a observé aussi chez l'homme, dans le foie (Gubler, Virchow), dans la plèvre (Künstler et Pitres), dans le rein (Lindemann) ou l'intestin (Raillet et Lucet). Podwyssozki a publié des cas où les coccidies (*Karyophagus hominis*) avaient amené l'atrophie pigmentaire des cellules du foie et provoqué la prolifération du tissu interstitiel. L'auteur soutient que les coccidies du veau, du porc, du lapin, du pigeon ou de la poule peuvent se transmettre à l'homme soit directement, soit par l'intermédiaire des vers de terre qui les répandent sur les légumes. Ces coccidies, une fois ingérées, détermineraient des accidents intestinaux et pourraient envahir le foie; les sucs digestifs ne feraient que dissoudre la capsule et mettraient les spores en liberté.

C'est à un groupe voisin des coccidies que la plupart des naturalistes rattachent les parasites du paludisme, les *hématozoaires* de M. Laveran. Or, des hématozoaires analogues, sinon identiques, à ceux de l'homme peuvent s'observer chez divers animaux, notamment chez la tortue et les oiseaux (Danilewsky, Grassi et Feletti). On a décrit chez plusieurs mammifères

(1) Outre les coccidies, les psorospermies comprennent :

1° Les myxosporidies, que l'on rencontre chez les poissons et que nous avons observées dans le foie d'une souris;

2° Les sarcosporidies (tubes de Miescher, tubes de Rainey), qui envahissent les muscles des différents mammifères; Rosenbergen en a trouvé dans le myocarde d'une femme de quarante ans;

3° Les microsporidies, qui habitent les vers et les insectes et produisent, chez les vers à soie, la maladie désignée sous le nom de *pébrine*.

(2) Cadiot, Gilbert et Roger, les tumeurs malignes chez les animaux, *la Presse médicale*, 1894.

des accidents qu'on a voulu rattacher au paludisme : certaines observations recueillies en Italie, et les bons résultats obtenus parfois par l'usage de la quinine, la présence des hématozoaires chez les mulets de l'Inde (Oser) peuvent être invoqués à l'appui de cette identification; mais il faut reconnaître que la plupart des faits publiés sont loin d'entraîner la conviction et paraissent n'avoir rien de commun avec la malaria.

De même que nous avons admis des infections dépendant de parasites végétaux supérieurs aux bactéries, de même nous devons faire une place, dans ce chapitre, à des parasites animaux relativement élevés.

Il nous suffit de citer la *trichine*, qui provoque, comme on sait, une véritable infection transmissible du porc à l'homme; nous verrons aussi qu'un certain nombre de pseudo-tuberculoses peuvent être sous la dépendance de différents vers.

*En résumé*, la pathologie animale, comme la pathologie humaine, permet de conclure que les maladies infectieuses peuvent relever de quatre ordres de parasites absolument différents; les bactéries, les végétaux relativement élevés comme les streptothrix, les protozoaires, enfin les vers comme la trichine. Ce sont les caractères symptomatiques, c'est-à-dire les manifestations réactionnelles de l'individu atteint, qui doivent primer au point de vue nosographique et qui permettent de réunir des maladies dont les agents pathogènes sont si éloignés au point de vue de l'histoire naturelle.

Nous n'avons fait qu'indiquer à grands traits quelles sont les maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux; il est probable que la liste en augmentera avec les progrès de l'expérimentation et l'étude plus approfondie de la pathologie comparée. Mais les recherches à poursuivre se heurtent à de grosses difficultés : nous savons en effet, qu'un même agent pathogène peut, chez les diverses espèces animales, déterminer des réactions, c'est-à-dire des maladies dissemblables et, réciproquement, que des maladies en apparence identiques peuvent relever d'agents différents. On ne devra donc assimiler deux infections, observées chez deux espèces distinctes, qu'après avoir étudié l'agent qui les a provoquées et lui avoir trouvé les mêmes caractères dans les deux cas. Or, de nombreux faits expérimentaux ont établi que les propriétés des microbes n'ont rien de fixe; leurs caractères varient suivant les milieux dans lesquels ils se développent; souvent leur passage à travers un organisme leur impose des formes ou des fonctions nouvelles, qui rendent hasardée toute détermination spécifique. Remarquons enfin que l'expérimentation, quand elle conduit à des résultats négatifs, ne permet pas de conclusion ferme; de ce qu'un animal sain ne contracte pas une maladie inoculée, il ne s'ensuit pas qu'il ne puisse être infecté dans certaines conditions dont le déterminisme nous échappe.

Pour nous en tenir aux faits démontrés, nous pouvons admettre qu'on connaît actuellement cinq maladies infectieuses que l'homme ne contracte guère que des animaux : la vaccine, le charbon, la morve, la rage et la trichine. D'autres sont produites chez tous les êtres par les mêmes agents, mais la contagion, pour être fréquente, comme dans la fièvre aphteuse, n'est pas nécessaire : tels sont sont, par exemple, l'actinomycose, la tuberculose, le tétanos, la gangrène gazeuse, etc.

On trouvera dans les divers chapitres de cet ouvrage l'histoire détaillée de toutes ces maladies; nous ne traiterons ici que des infections qui reconnaissent presque toujours pour cause une contamination par les animaux,



[G.-H. ROGER.]

charbon, morve et rage; puis nous parlerons de l'actinomycose et de la tuberculose; encore, pour cette dernière maladie, devrons-nous nous borner à quelques notions générales sur l'étiologie, l'anatomie pathologique, la pathologie comparée et le traitement; l'histoire des diverses manifestations de la tuberculose sera présentée à propos des différents organes et surtout du poumon.

# CHAPITRE PREMIER

## CHARBON

La dénomination de *charbon* s'applique aux différentes manifestations morbides qui surviennent chez l'homme et les animaux à la suite de l'introduction et du développement d'un microbe spécial, la *bactéridie charbonneuse.*

Chez les animaux, la maladie se traduit le plus souvent par une infection de toute l'économie; chez l'homme, ce qu'on observe en général, c'est une lésion locale, la pustule maligne; plus rarement l'infection se produit au niveau des organes internes, de l'intestin ou des poumons. Mais ce qui donne aux affections charbonneuses un intérêt considérable, ce sont les recherches bactériologiques qu'elles ont suscitées, et qui ont si puissamment contribué à établir la nature parasitaire des maladies infectieuses. A ce titre, il n'est pas de sujet qui présente plus d'importance.

***Historique.*** — Les anciens auteurs considéraient comme charbonneuses toutes les tumeurs inflammatoires et gangréneuses de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané. On confondait sous une même dénomination la pustule maligne, les anthrax, les furoncles (petit charbon), les tumeurs de la peste. Cependant, d'après Friedberger et Fröhner, on pourrait trouver une première description du charbon dans des auteurs fort anciens. Moïse le mentionne et en fait le sixième fléau de l'Égypte; il indique même sa transmission à l'homme. Le charbon aurait été également décrit par Homère, Ovide, Lucrèce, Virgile: il aurait été connu aussi des médecins arabes qui le désignaient par le nom de feu perse. Mais ce n'est qu'à la fin du XVIII^e siècle que le « charbon malin » commença à s'individualiser, et que Morand (1) et Fournier (2) signalèrent la transmission à l'homme d'un principe provenant d'animaux charbonneux.

Quelques années plus tard, l'Académie de Dijon mettait au concours l'étude du charbon malin, connu en Bourgogne sous le nom de pustule maligne et couronnait les mémoires de Thomassin, Chambon, Saucerotte et l'important travail d'Enaux et Chaussier (3). Ce fut Chabert (4) qui le premier mit de l'ordre dans l'histoire des maladies charbonneuses, dont il décrivit trois formes différentes : la fièvre charbonneuse, dans laquelle ne se montre aucune manifestation extérieure; le charbon essentiel, caractérisé par l'existence d'une tumeur

(1) MORAND, Opuscules de chirurgie. Paris, 1768.

(2) FOURNIER, Observations et expériences sur le charbon malin, avec un moyen assuré de le guérir. Dijon, 1769.

(3) ENAUX et CHAUSSIER, Méthode de traiter les morsures des animaux enragés et de la vipère, suivie d'un Précis de la pustule maligne. Dijon, 1785.

(4) CHABERT, Traité du charbon ou anthrax dans les animaux. Paris, 1780.

primitive; le charbon symptomatique qui se traduit par l'apparition secondaire de tumeurs extérieures. Cette dernière variété constitue en réalité une maladie particulière, qu'on doit soigneusement distinguer de la fièvre charbonneuse : il n'y a entre ces deux infections aucune analogie.

Au commencement de ce siècle, un professeur à l'école d'Alfort, Barthélemy, établit que le charbon se transmet par inoculation, et il reconnut que si le cheval et la chèvre contractent facilement la maladie, le chien s'y montre réfractaire. Plus tard Leuret (1), Eilert, Gerlach (2), confirmèrent ces résultats expérimentaux.

Devant les ravages que causait le charbon, particulièrement dans la Beauce, le gouvernement tenta d'intervenir, et le ministre Cunin-Gridaine chargea Delafond d'étudier la maladie. Étonné de voir périr surtout les animaux robustes, Delafond supposa que le charbon résultait d'une pléthore et plus spécialement d'un excès de globules rouges; se basant sur quelques recherches chimiques, il crut pouvoir admettre que le sang des animaux était trop riche en azote, et que ce principe se trouvait également en trop grande abondance dans les végétaux des pâturages.

C'est alors que l'Association d'Eure-et-Loir aborda l'étude de la question. Aidée de Rayer et de Davaine, elle reconnut que le sang de rate du mouton, la fièvre charbonneuse du cheval, la maladie de sang de la vache, la pustule maligne de l'homme, ne représentent que des formes différentes d'une même maladie; elle établit que cette maladie est inoculable aux animaux capables de la contracter spontanément, et qu'elle peut aussi se transmettre au lapin; enfin elle démontra que les organes, les tissus et le sang sont également virulents et que cette virulence augmente par les inoculations successives. Tels sont les remarquables résultats consignés dans le mémoire que Boutet, rapporteur de la commission, présenta à l'Académie de médecine le 4 mai 1852.

Si l'étude du charbon s'éclairait considérablement grâce à ces importantes découvertes, si son histoire clinique se trouvait complétée par les travaux de Bourgeois (3), de Maunonry et Salmon (4), de Raimbert (5), sa nature allait, pendant longtemps encore, rester inconnue.

Au mois d'août 1850, Rayer (6) avait annoncé à la Société de biologie qu'au cours des recherches qu'il avait faites avec Davaine, il avait observé « dans le sang de petits corps filiformes, ayant environ le double en longueur d'un globule sanguin. Ces petits corps n'offraient point de mouvements spontanés ».

En 1855, Pollender (7) vit les mêmes éléments dont il indiqua assez exactement les caractères morphologiques et, s'appuyant sur leur résistance aux divers réactifs histo-chimiques, il les considéra comme des cellules végétales. Jusqu'ici on n'avait observé les bâtonnets que dans le sang des cadavres : Brauell (8) les

(1) Leuret, Mémoire sur l'altération du sang. *Thèse de Paris*, 1826.

(2) Gerlach, Die Blutseuche der Schafe. *Magazine für d. gesammte Thierheilkunde*, Bd XI, 1845.

(3) Bourgeois, Mémoire sur la pustule maligne. *Arch. gén. de médecine*, 1843. — Traité pratique de la pustule maligne et de l'œdème malin. Paris, 1861.

(4) Maunoury et Salmon, Mémoire sur l'inoculation de la pustule maligne. *Gaz. méd. de Paris*, 1857.

(5) Raimbert, Traité des maladies charbonneuses. Paris, 1859.

(6) Rayer, Inoculation du sang de rate. *Société de biologie*, 1850.

(7) Pollender, Mikroskop. und mikrochemische Untersuchungen der Milzbrandblutes. *Casper's Vierteljahrschrift f. gericht. und offent. Medicin*, Bd VIII, 1855.

(8) Brauell, Versuche und Untersuchungen betreffend den Milzbrand des Menschen und der Thiere. *Arch. f. path. Anat.*, Bd XI, 1857. — Weitere Mittheilungen über Milzbrand. *Ibid.*, Bd IV, 1858.

retrouva, chez l'animal vivant, quelques heures avant la mort; mais il réédita une erreur dans laquelle étaient déjà tombés les anciens observateurs et que nous allons voir renaître à maintes reprises : il ne sut pas distinguer l'agent spécifique du charbon des vibrions mobiles de la septicémie. Cette confusion, Delafond(¹) devait la relever dans un remarquable travail paru en 1860; le premier, il fit une tentative de culture: ayant laissé à l'air du sang charbonneux, il vit les bâtonnets s'allonger et comprit qu'il s'agissait d'une végétation cryptogamique dont il pensa même à rechercher les spores; on sait qu'il échoua sur ce dernier point : l'existence des spores charbonneuses ne devait être démontrée que seize ans plus tard par Robert Koch.

Malgré les importantes découvertes dont s'enrichissait l'histoire du charbon, personne n'avait compris le rôle pathogénique des bâtonnets, auxquels on attribuait seulement une valeur pronostique. A ce moment, Pasteur publiait ses travaux sur le ferment butyrique. Leur lecture éclaira l'esprit de Davaine(²) et le ramena à l'étude de la bactéridie charbonneuse qu'il avait découverte avec Rayer. Il comprit que la maladie, comme la fermentation, est sous la dépendance d'un agent animé et accumula une quantité considérable d'expériences à l'appui de sa conception. Mais une idée aussi neuve ne pouvait rencontrer que des incrédules ou des adversaires. Signol, Leplat et Jaillard, Sanson et Bouley, attaquèrent ses conclusions. Davaine n'eut pas de peine à démontrer que tous ces expérimentateurs s'étaient trompés, et qu'ils avaient continué à confondre les maladies charbonneuses et septicémiques. Mais, il faut l'avouer, malgré ses admirables travaux, Davaine n'était pas arrivé à donner de sa conception une preuve irréfragable; Koch(³), dans le beau mémoire qu'il publia en 1876, où il décrivit les spores charbonneuses et montra combien leur résistance diffère de celle des bâtonnets, contribua certainement à aplanir bien des difficultés et à faire tomber nombre d'objections. Mais ce furent les recherches de Pasteur(⁴) qui mirent hors de conteste le rôle de l'agent animé et qui établirent, grâce à la méthode des cultures, que le charbon est la maladie de la bactéridie, comme la gale est la maladie de l'acare.

Dès lors, le doute ne fut plus possible : la maladie charbonneuse devint la maladie d'étude des bactériologistes : un grand nombre de travaux furent publiés tant en France qu'à l'étranger et achevèrent l'histoire scientifique du charbon. En même temps, les recherches de Toussaint(⁵), de Pasteur et de ses collaborateurs(⁶), de Chauveau (⁷), ouvraient une nouvelle voie à la bactériologie et montraient qu'il est possible d'atténuer l'agent de la maladie et de le faire servir à vacciner les animaux, c'est-à-dire à les rendre réfractaires au virus le plus virulent.

(¹) Delafond, *Recueil de médecine vétérinaire*, 1860.

(²) Davaine, Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie connue sous le nom de sang de rate. *Comptes rendus*, 1865. — Davaine a publié un grand nombre de notes insérées aux *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, de l'*Académie de médecine* et de la *Société de biologie*. On les trouvera réunies dans l'*Œuvre de Davaine*. 1 vol. in-8, Paris, 1889.

(³) R. Koch, Die Ætiologie der Milzbrand-Krankheit. *Cohn's Beiträge z. Biol. der Pflanzen*, 1876.

(⁴) Pasteur, Joubert, Chamberland. Roux, Nombreuses notes insérées aux *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, à partir de 1877.

(⁵) Toussaint, De l'immunité pour le charbon acquise à la suite d'inoculations préventives; *Comptes rendus*, 1880.

(⁶) Pasteur, Chamberland et Roux, *Comptes rendus*, 1881. — Chamberland, Le charbon et la vaccination charbonneuse. Paris, 1883.

(⁷) Chauveau, *Comptes rendus*, 1882 et années suivantes.

Nous ne pouvons indiquer ici tous les travaux qu'a suscités l'histoire du charbon; on en trouvera le résumé dans le livre de Straus[1]. Si même nous avons insisté longuement, trop longuement peut-être, sur l'historique du charbon, c'est parce qu'il s'agissait de la première maladie dont la nature microbienne ait été démontrée : résumer son histoire, c'était en quelque sorte résumer toute l'histoire de la bactériologie.

*Morphologie et biologie du microbe.* — **Morphologie de la bactéridie.** — Le microbe du charbon, désigné par Davaine sous le nom de *bactéridie charbonneuse*, rentre dans la tribu des *desmobactéries* de Cohn et dans le genre *bacille* (*Bacillus anthracis*).

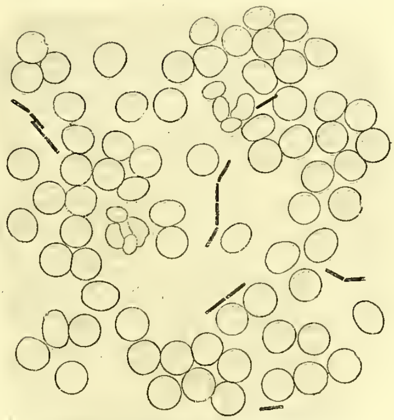


Fig. 1. — Bactéridie charbonneuse.
(Préparation faite avec le sang d'un cobaye mort 36 heures après l'inoculation.)

Les cellules du végétal sont constituées par un corps protoplasmique homogène, enfermé dans une membrane cellulaire qu'on met en évidence par la teinture d'iode : Pianesi considère la membrane comme la couche la plus dense d'une enveloppe gélatineuse, ce qui explique l'aspect encapsulé qu'on observe dans certains cas.

Le bacille du charbon affecte deux formes principales : tântôt il est représenté par des bâtonnets isolés ou accouplés; tantôt il forme de longs filaments segmentés.

Dans le sang de l'homme ou des animaux (fig. 1), ce sont des bâtonnèts cylindriques, transparents, homogènes, immobiles, ayant de 5 à 6 μ de long sur 1 à 1,5 μ de large; leur longueur varie quelque peu suivant les animaux dont ils proviennent; c'est ainsi qu'ils sont plus courts chez le bœuf que chez le cobaye ou la souris: chez l'homme ils sont aussi moins longs que chez les rongeurs; enfin chez ces derniers, on trouve des bâtonnets plus larges que d'habitude lorsqu'on a inoculé une culture atténuée. Chaque élément est isolé; quelquefois on en voit plusieurs réunis bout à bout: il y a ainsi des chaînettes de 2 à 4 ou 5 bâtonnets. A un fort grossissement et après coloration avec les couleurs d'aniline (fig. 2), on constate que le protoplasma est parfaitement homogène. Il existe souvent autour des bâtonnets un espace clair qu'on a pu considérer comme une capsule et qu'on met facilement en évidence en colorant la préparation au moyen du violet de gentiane, et en la traitant ensuite par l'acide acétique au centième. Enfin, on peut constater que les bâtonnets, parfois renflés et élargis à leurs extrémités, sont coupés carrément, mais limités par une ligne légèrement sinueuse (Koch). Ce caractère a son importance : il sert à distinguer la bactéridie de divers autres microbes et

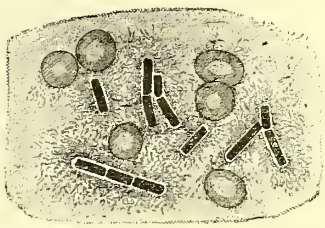


Fig. 2.
Sang d'une souris morte du charbon
Gr. 1500 D.

[1] Straus, Le charbon des animaux et de l'homme. Paris, 1887.

particulièrement du *Bacillus subtilis* avec lequel on l'a parfois confondue. Ce dernier bacille est très répandu : on le trouve dans les infusions de foin; on peut le rencontrer également dans le corps des animaux; nous l'avons observé à plusieurs reprises dans le foie d'animaux qui avaient succombé au surmenage. Nous rappellerons pour mémoire que Buchner avait pensé que la bactéridie charbonneuse provenait du bacille du foin et qu'il était possible de transformer ces deux microbes, l'un en l'autre; on sait que les recherches ultérieures n'ont pas ratifié cette opinion.

Si l'on sème la bactéridie charbonneuse sur les différents milieux de culture employés en microbie, on la voit s'allonger; elle se présente sous une deuxième forme, celle de longs filaments plus ou moins enchevêtrés (fig. 5). Ces filaments sont constitués par une mince gaine hyaline renfermant, dans son intérieur, un protoplasma homogène; dans la plupart des filaments, le protoplasma est divisé en segments réguliers, généralement plus courts que les bâtonnets du sang et séparés les uns des autres par des espaces clairs; chaque segment représente une cellule végétale.



FIG. 5. — Culture dans du bouillon, agée de 48 heures. Gr. 700 D.

Dans la plupart des milieux de culture, les filaments donnent rapidement des spores endogènes reconnaissables à leur aspect brillant. Koch avait admis qu'elles étaient constituées par une goutte de graisse ou d'huile contenue dans une mince enveloppe de protoplasma. On les voit surtout sur les préparations colorées à la fuchsine après un chauffage assez élevé, décolorées à l'alcool et recolorées par le bleu de méthylène; dans ces conditions les spores apparaissent comme des points rouges au milieu des filaments teintés en bleu.

Au début, la spore est représentée par une petite granulation qui se produit dans le protoplasma et devient bientôt plus volumineuse et ovoïde; il n'y a qu'une spore dans chaque cellule. Puis le protoplasma se désagrège, la membrane d'enveloppe persistant encore sous forme de gaine vide; enfin les spores sont mises en liberté. Elles végéteront à la condition d'être reportées dans un nouveau milieu de culture; on les voit alors augmenter de volume, perdre leur réfringence; puis une saillie apparaît à l'un des pôles; la membrane d'enveloppe se déchire en ce point ou plutôt se résorbe; le protoplasma fait issue, il pousse et s'allonge sous forme de bacille. A ce moment du développement, quelques auteurs ont observé une certaine mobilité des éléments (V. Frisch, Toussaint)[1].

[1] TOUSSAINT, Recherches expérimentales sur la maladie charbonneuse. *Thèse de Lyon*, 1879.

Malgré le soin que nous avons apporté à cette recherche, nous n'avons jamais pu observer la déhiscence de la spore. Mais en mettant les spores dans des conditions eugénésiques, c'est-à-dire en les plaçant à l'étuve sur un milieu nutritif, nous avons constaté qu'au bout d'un quart d'heure, la plupart d'entre elles se laissent pénétrer par les couleurs d'aniline. Il est donc survenu une modification de leur membrane d'enveloppe qui doit permettre l'entrée des matières nutritives aussi bien que l'entrée des matières colorantes; on conçoit ainsi leur mode de développement.

La sporulation se fait d'autant plus vite que les matières nutritives sont plus rapidement consommées; aussi se produit-elle facilement dans l'eau distillée. Réciproquement, en assurant constamment l'apport des matériaux nutritifs, on peut obtenir une série ininterrompue de cultures non sporulées (Buchner) (¹). Nous ferons remarquer qu'on n'observe pas de spores dans le sang ou les organes des animaux qui succombent au charbon. Behring n'en a pas trouvé non plus en semant la bactéridie dans du sérum; mais en diluant ce sérum, les spores se sont développées. Il y a donc dans le sérum une substance, l'acide carbonique d'après Behring, qui empêche la sporulation.

La forme de la bactéridie se modifie quelque peu, suivant diverses circonstances et spécialement suivant les milieux de culture, et la température ambiante. Mais nous ne pouvons insister ici sur tous ces faits; nous rappellerons seulement que, dans les vieilles cultures, on observe des formes bizarres, dites formes d'involution, donnant aux éléments l'aspect de renflements fusiformes, piriformes, cylindriques, etc.

**Caractères des cultures.** — La bactéridie charbonneuse se développe facilement dans les milieux artificiels, à la condition que leur réaction soit neutre ou légèrement alcaline et que l'oxygène puisse y arriver aisément.

Dans le bouillon, la végétation se fait sous forme de petits grumeaux qui nagent dans le liquide resté clair et, au bout d'un certain temps, finissent par tomber au fond du vase; à ce moment la sporulation est terminée et les filaments commencent à se désagréger.

Sur l'agar, on observe une traînée blanchâtre, épaisse, crémeuse.



Fig. 4. — Colonie développée sur une plaque de gélatine et âgée de 3 jours. Gr. 80 D.

L'aspect est tout à fait caractéristique, quand on emploie un tube de gélatine et qu'on y sème le charbon par une piqûre; dans le canal ainsi produit, on voit se développer une bande blanchâtre d'où partent de petits filaments devenant bientôt floconneux. Au niveau de la partie libre, on observe une colonie floconneuse, assez épaisse; puis, au bout de quelques jours, la gélatine se liquéfie et renferme dans son milieu un amas blanchâtre qui finit par tomber

(¹) Buchner, Ursache des Sporenbildung beim Milzbrandbacillus. *Münch. med. Wochenschr.*, 1890.

au fond du tube. Sur une plaque de gélatine, la colonie, au bout de 2 ou 3 jours, se présente, quand on l'examine à un grossissement de 60 à 80 diamètres, sous l'aspect d'un disque arrondi, formé de filaments réunis en une masse chevelue (fig. 4) ou en flocons cotonneux.

Sur la pomme de terre, la végétation se fait abondamment, sous forme d'une couche opaque, épaisse et d'un blanc sale.

Les cultures dans le lait présentent quelques caractères particuliers [1]. Si l'on sème la bactéridie dans un tube à essai contenant 15 à 20 cc. de lait, on constate que le milieu est coagulé vers le troisième jour; si on la sème dans un matras à fond plat de façon que l'aération soit facile, le lait ne se coagule pas, il se transforme simplement en un liquide jaune brunâtre. La coagulation du lait est due à un ferment soluble; s'il n'agit pas dans les milieux fortement aérés, c'est que dans ces conditions la bactéridie transforme la caséine en une matière incoagulable.

Outre cette caséase, la bactéridie sécrète un ferment qui saccharifie le glycogène; mais dans les liquides où on a semé le microbe vivant, on ne trouve pas de glycose; le sucre est consommé au fur et à mesure qu'il se produit (Roger, Étienne).

La bactéridie charbonneuse est donc apte à sécréter trois ferments : une diastase protéolytique qui se rencontre dans les cultures renfermant de la peptone; une caséase qu'on trouve dans le lait; une zymase saccharifiante qui prend naissance dans les milieux renfermant de l'amidon ou du glycogène.

Outre ces ferments solubles qui agissent sur le milieu, la bactéridie produit différents corps bien définis chimiquement : Perdrix a montré qu'elle donne naissance à de l'acide carbonique et à de l'ammoniaque; Iwanow a reconnu qu'elle produit des acides gras. Nous parlerons à propos de la physiologie pathologique des substances toxiques et vaccinantes qu'on peut déceler dans les cultures.

**Action des agents physiques et chimiques.** — Le développement et la vie de la bactéridie sont considérablement influencés par la température; c'est à 35° que la végétation se fait le plus facilement; dès la vingtième heure la culture est sporulée. A 30°, les spores se produisent au bout de 30 heures; à 18 ou 20°, elles mettent 2 ou 3 jours à apparaître; enfin elles ne peuvent se former à 15°. Les cellules mêmes ne peuvent plus se diviser à partir de 12°. Il va sans dire que ces chiffres n'ont rien d'absolu. Ainsi, d'après C. Frænkel, la végétation s'arrêterait au-dessous de 16° et la sporulation au-dessous de 24 ou 25°; il n'y aurait donc jamais de spores dans les cultures sur gélatine.

Pour les températures élevées, on admet que c'est à 45° que la bactéridie cesse de croître; à partir de 43°, les spores ne se forment plus.

Lehmann, Heim, Buchner et surtout Behring, Roux ont étudié des *variétés asporogènes*; on les obtient en soumettant la bactéridie à des conditions défavorables à son développement; c'est ce qu'on observe, par exemple, quand on la cultive dans des milieux additionnés de faibles doses d'antiseptiques, bichromate de potasse ou acide phénique au millième (Roux); acide rosolique ou acide chlorhydrique à 1 pour 100 (Behring).

[1] Roger, Action de la bactéridie charbonneuse sur le lait. *Soc. de biol.*, 18 mars 1893.

Si l'antiseptique agit pendant 8 à 10 jours, on obtient une race asporogène virulente; si son action se prolonge plus longtemps, la bactéridie perd à la fois la propriété de donner des spores et de tuer les animaux.

L'action des différents agents physiques ou chimiques diffère totalement, suivant qu'elle s'exerce sur des éléments qui sont ou non sporulés; c'est un résultat qui a été parfaitement mis en évidence par les recherches de Koch, et qui explique certains faits contradictoires observés au début de l'étude du charbon. Ainsi, lorsqu'on enferme du sang charbonneux dans des tubes scellés, en ayant soin de ne pas y laisser pénétrer d'air, la bactéridie périt en peu de temps; si l'on refait l'expérience avec des éléments sporulés, la vie peut persister pendant des années.

La présence ou l'absence de spores n'est pas la seule cause d'erreur contre laquelle on doive se mettre en garde. Il faut toujours noter soigneusement dans quelles conditions se trouvent placés les microbes sur lesquels on expérimente. Les résultats sont bien différents suivant qu'on emploie des cultures asporogènes ou du sang charbonneux, suivant qu'on opère sur des microbes humides ou desséchés, exposés ou non à l'action de l'air et de la lumière, enfin suivant qu'on élève ou qu'on abaisse la température ambiante. La question est donc complexe et se trouve entourée d'une série de difficultés qui modifient les résultats et expliquent un grand nombre de contradictions.

M. Momont (1) a essayé d'éviter ces diverses causes d'erreur. Il a reconnu que les bâtonnets du sang charbonneux sont bien plus résistants que les filaments des cultures asporogènes. Le sang desséché dans le vide sur l'acide sulfurique, peut rester virulent quand on le soumet pendant une heure et demie à une température de 92°; le sang humide est stérilisé à 55° en une heure. Les bâtonnets du sang desséché, quand on les laisse au contact de l'air, survivent pendant 60 jours à une température variant de 16° à 22°, et pendant 48 jours à 35°; si on les place dans le vide, la survie est de 48 jours à 22°, de 52 jours à 35°. En se servant du sang humide, la survie, qui est de 60 jours à 35° dans le vide, n'atteint pas 50 jours au contact de l'air.

Pour tuer les spores, il faudrait les soumettre, d'après Koch et Wolffhügel, à une température humide de 107° pendant 5 minutes; dans l'air sec elles résisteraient à 120° pendant 4 heures; il serait nécessaire de les laisser 5 heures à 140° pour les tuer sûrement. Il est vrai que dans des expériences plus précises, M. Massol a trouvé des chiffres bien moins élevés; les spores seraient détruites par une exposition de 5 à 10 minutes à une température de 100°.

Les modifications de la pression agissent peu sur les microbes, mais exercent encore des effets différents suivant qu'on opère sur des bactéridies sporulées ou asporogènes : dans le premier cas, il se fait, sous l'influence de hautes pressions, 2600 atmosphères par exemple, une légère diminution du pouvoir pathogène; dans le second, il se produit dans les mêmes conditions, une stérilisation incomplète du liquide et une très grande atténuation : l'inoculation des cultures ainsi modifiées ne détermine plus qu'une maladie chronique (2).

L'influence de l'air, dans toutes ces expériences, ne doit pas non plus être

(1) Momont, Action de la dessiccation, de l'air et de la lumière sur la bactéridie charbonneuse filamenteuse. *Thèse de Paris*, 1891 et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

(2) Roger, Action des hautes pressions sur quelques bactéries. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1896; *Arch. de physiol.*, 1896.

[G.-H. ROGER.]

négligée; M. Roux a démontré que les spores sont tuées quand on les soumet, pendant 60 heures, à l'action combinée de l'air et d'une température de 70°: si on répète l'expérience, en les laissant à l'abri de l'air, on les trouve encore vivantes au bout de 165 heures. On observe des faits analogues en étudiant l'influence simultanée de l'air et du soleil. Il est intéressant de rappeler à ce propos que, d'après M. Arloing [1], la lumière solaire est plus nuisible aux spores qu'aux bâtonnets, même quand on place le liquide ensoleillé dans de la glace, de façon à empêcher le développement de la spore, et la production de bacilles naissants peu résistants. M. Roux soutient que, dans ces conditions, les spores ne croissent pas, non parce qu'elles ont péri, mais parce que, sous l'influence de la lumière solaire, le bouillon a subi des modifications chimiques qui le rendent impropre à la végétation de la bactéridie.

M. Momont, qui a repris cette étude, a reconnu que les spores maintenues une heure dans l'eau distillée, périssent après 48 heures d'insolation, quand elles sont au contact de l'air; enfermées dans un tube sans air, elles sont encore vivantes après 110 heures. Les cultures asporogènes succombent rapidement; un liquide qui donnait, au début de l'expérience, 2 520 bactéries, n'en contient plus que 50 après 20 minutes d'insolation, 4 après 40 minutes; il est stérile au bout de 3/4 d'heure.

Des différences analogues s'observent quand on étudie l'action de l'eau. Hochstetter a trouvé que la bactéridie non sporulée, contenue dans de l'eau distillée ou dans l'eau de Berlin, stérilisée au préalable, périt en 5 jours; les spores se montrent encore vivantes au bout de 154 jours (Nægeli et Koch) et même au bout d'un an. La résistance est plus grande quand la température est basse; d'après Meade Bolton [2], les bâtonnets meurent au bout de 6 jours à 20°, tandis que les spores restent vivantes pendant 5 mois; mais si on les maintient pendant le même laps de temps à 35°, elles perdent le pouvoir de se développer. Une nouvelle cause d'erreur a été mise en évidence par Straus et Dubarry [3] : dans l'eau distillée, la bactéridie peut donner des spores à 15 ou 20°, et, dès lors, la végétation se trouve encore possible au bout de 151 jours.

D'après Sirena, les spores conservées dans de l'eau distillée et stérilisée seraient encore vivantes et virulentes au bout de 2 ans et 19 jours; dans l'eau ordinaire au bout de 4 mois; dans la terre stérilisée, au bout de 16 mois.

On a étudié l'action de l'ozone sur le charbon, et on a vu que les spores résistent pendant trois et quatre heures (Szpilmann), mais sont détruites par un séjour de cinq heures (Oberdöffer); elles ne sont pas tuées quand on les soumet pendant 21 jours à l'influence de l'oxygène comprimé à dix atmosphères, tandis que, dans les mêmes conditions, les bâtonnets succombent en 8 jours.

Nous ne pouvons, à notre grand regret, insister sur toutes ces expériences fort intéressantes; nous avons cru seulement devoir signaler les principaux faits observés, et nous terminerons l'étude de la résistance vitale du charbon en disant quelques mots de l'action des substances chimiques. Comme toujours, les résultats diffèrent suivant qu'on considère les bâtonnets ou les spores. Ces

(1) Arloing, Influence de la lumière sur le développement et les propriétés du bacillus anthracis. *Arch. de physiologie*, 1886.

(2) Meade Bolton, Ueber das Verhalten verschiedener Bacterienarten im Trinkwasser. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1886.

(3) Straus et Dubarry, Recherches sur la durée de la vie des microbes pathogènes dans l'eau. *Arch. de Méd. expér.*, 1889.

dernières résistent à un mélange d'alcol et d'éther; elles peuvent rester vivantes pendant 57 jours dans une solution d'acide phénique à 5 pour 100 (Guttmann et Merke), tandis que les bâtonnets sont tués en 10 secondes par une solution au centième (Gartner et Plagge). Le sublimé a 1 pour 100 fait périr les bâtonnets en quelques minutes (Geppert); pour détruire la spore, il faut des solutions à 1/400e et 1/200e (Tscherni).

Behring a étudié le rapport qui existe entre le pouvoir antiseptique des diverses substances vis-à-vis de la bactéridie et leur action toxique sur les animaux; il est arrivé à cette conclusion assez curieuse que la toxicité relative ne varie guère, et oseille autour du chiffre 6; c'est-à-dire que pour tuer 1 kilogramme d'animal il faut 6 fois moins de substance que pour stériliser un litre de liquide. Voici quelques-uns des chiffres qu'il donne et qui peuvent présenter un certain intérêt au point de vue pratique.

| | Pouvoir antiseptique. — | Pouvoir toxique. — | Toxicité relative. — |
|---|---|---|---|
| Acide phénique. . . . . . . . . . . | 1gr,7 | 0gr,27 | 6,6 |
| Sublimé. . . . . . . . . . . . . . . . | 0gr,1 | 0gr,017 | 5,8 |
| Chlorhydrate de quinine. . . . . . | 0gr,8 | 0hr,17 | 4,7 |
| Mercuro-cyanure de potassium. . . | 0gr,017 | 0gr,003 | 5,6 |
| Argento-cyanure de potassium. . . | 0gr,02 | 0gr,003 | 6,6 |
| Auro-cyanure de potassium. . . . | 0gr,04 | 0gr,006 | 6,6 |

Mais il faut remarquer encore que tous ces chiffres n'ont qu'une valeur relative, ear l'action des antiseptiques varie suivant la température ambiante. Koch a montré, en effet, que la chaleur est un adjuvant des antiseptiques. Heider[1] a trouvé que l'acide phénique à 5 pour 100 n'a pas détruit les spores en 36 jours à la température ambiante; il les fait périr en deux heures à 55° et en trois minutes à 57°.

Enfin d'assez nombreuses expériences établissent que les bâtonnets sont rapidement détruits sous l'influence de la putréfaction, tandis qu'au bout d'un mois les spores sont encore vivantes.

Les quelques considérations que nous avons cru devoir présenter sur la résistance du charbon aux diverses causes de destruction étaient indispensables pour pouvoir aborder l'étude étiologique de cette maladie.

*Étiologie.* — **Distribution géographique.** — Si le charbon peut s'observer dans toutes les régions du globe, il est certaines contrées qui semblent particulièrement disposées à subir ses ravages. En France, il sévit dans la Brie, la Champagne, la Bourgogne, le Dauphiné, l'Auvergne, les Charentes, le Languedoc et surtout dans la Beauce; dans cette dernière contrée, l'infection charbonneuse a pu, à de certains moments, frapper 20 pour 100 de la population ovine, amenant par an une perte de 7 à 8 millions de francs. En Allemagne, on l'observe surtout dans la Bavière et la Saxe; en Autriche, ce sont les provinces danubiennes et la Hongrie qui sont plus spécialement atteintes. Mais, parmi les États d'Europe, c'est la Russie qui paye le plus lourd tribut à la terrible infection; la Sibérie a été à maintes reprises ravagée par des épizooties et des épidémies qu'on a réunies sous le nom de peste sibérienne; c'est ainsi qu'à

[1] Heider. Ueber die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln bei höherer Temperatur. *Centralb. f. Bakteriologie*, 1891, Bd. IX, p. 221.

Novogorod, de 1867 à 1870, le charbon fit périr 56 000 individus des espèces chevaline, bovine et ovine et entraîna la mort de 528 hommes.

Les maladies charbonneuses semblent plus rares en Angleterre et dans l'Amérique du Nord. Elles sont assez répandues dans les autres parties du Nouveau-Monde, surtout à Buenos-Ayres, ainsi que dans l'Asie centrale et dans l'Inde. Mais souvent on n'a pas su les rattacher à leur véritable cause; rien d'instructif à cet égard comme cette épizootie d'Australie qu'on désignait, jusque dans ces derniers temps, sous le nom de *Cumberland disease* et qui causait, chaque année, la mort de 500 000 moutons. MM. Loir, Germond et Hinds (1) ont montré que cette affection n'est pas une maladie nouvelle; elle est sous la dépendance de la bactéridie.

**Modes de propagation du charbon.** — La résistance des spores charbonneuses aux différents agents chimiques ou physiques explique la persistance de l'infection dans certaines contrées. Pendant un temps fort long, les spores, déposées sur le sol ou même dans l'eau, peuvent conserver leurs propriétés végétatives. Bollinger (2) rapporte à ce propos une observation bien curieuse, publiée par Einike. En 1852, un bœuf meurt du charbon; deux personnes mangent de sa chair et succombent. Au printemps, la peau de l'animal est mise à macérer dans une mare, puis manipulée par un sellier qui en fait des harnais. Cet homme contracte le charbon. Un troupeau de moutons se baigne dans la mare : vingt d'entre eux succombent au sang de rate; enfin on voit périr deux chevaux qui avaient porté les harnais préparés avec la peau de la bête charbonneuse. Cette observation est intéressante à plus d'un titre; elle confirme, en tout cas, ce que nous disions plus haut de la survie des spores, maintenues dans de l'eau.

Mais le plus souvent c'est la terre qui est contaminée par les urines, les excréments, le sang des animaux malades, et qui sert à la propagation de l'infection.

La persistance des germes à la surface du sol ou dans son épaisseur a été étudiée à maintes reprises; les résultats obtenus semblent au premier abord assez contradictoires. On savait depuis longtemps que, dans une même contrée, certains pâturages sont particulièrement dangereux; en Beauce, on les désigne sous le nom de champs « maudits ». Parfois les foyers sont circonscrits, se localisent à une ferme, un enclos, une étable. Pasteur aborda l'étude de cette question et réussit à trouver les spores charbonneuses sur les terres infectantes, dans le sol qui recouvrait ou entourait les fosses où l'on avait enfoui, plusieurs années auparavant, des cadavres d'animaux charbonneux. Souvent même la terre avait été ensemencée et avait donné des moissons sans que sa virulence eût disparu. Restait à trouver comment se faisait l'infection de la terre et comment les spores pouvaient remonter du point où l'on avait enfoui les cadavres à la surface du sol. Pasteur admit que les vers de terre étaient les agents de cette migration : les vers vont autour des cadavres, avalent la terre contaminée et, remontant à la surface, y déposent, par les excréments qu'ils rendent, les germes du charbon. C'est ce qu'on peut constater expérimentalement, en faisant vivre des vers dans de la terre mélangée à des spores.

(1) Loir, Germond et Hinds, Le Cumberland disease des moutons. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 511.

(2) Bollinger, *Ziemssen's Handb. d. speciellen Path. und Therap.*, Bd III, 1876.

Koch attaqua vivement la théorie de Pasteur; il prétendit que la terre est trop froide pour permettre la végétation et surtout la sporulation du charbon. La température, dans l'intérieur du sol, à un demi-mètre de profondeur, est de 15 à 19°, et, à un mètre, de 14 à 18°, pendant les mois où elle atteint son maximum, c'est-à-dire en août et septembre. Ces chiffres mêmes nous indiquent que nous sommes sur la limite des conditions thermiques où peut se faire la sporulation. D'ailleurs Schrakamp a réussi à cultiver le charbon dans de la terre végétale stérilisée, maintenue entre 18 et 22°. La terre semble représenter en effet un bon milieu de culture; les expériences de Soyka [1] ont fait voir qu'en introduisant des particules de quartz dans les liquides où l'on cultive la bactéridie, on favorise notablement la sporulation. Il faut de plus remarquer qu'autour des animaux enfouis, la température du sol est plus élevée à cause de la chaleur que dégagent les cadavres pendant la putréfaction.

Koch a admis que l'infection se fait surtout en surface, par contamination de la partie superficielle du sol; ce mode étiologique n'explique guère la persistance de l'infection en certains points limités, car les germes devraient être tués par le soleil ou entraînés par les eaux et les vents.

Il faut enfin tenir compte de la façon dont se pratique l'enfouissement des moutons charbonneux; si on les enterrait aussitôt après la mort, en prenant grand soin de ne pas laisser couler au dehors les liquides virulents, peut-être verrait-on périr les bactéridies. Feser [2] a enfoui dans de la terre des cadavres d'animaux charbonneux; cette terre, inoculée au bout d'un temps qui a varié de quatre jours à un an, ne s'est pas montrée virulente. Les expériences récentes de Kitasato, confirmant et précisant les recherches antérieures de Feser et de Eismarch, ont donné les résultats suivants : des cultures sur gélatine ou agar, enfouies dans la terre à 1 mètre de profondeur, ne peuvent sporuler que pendant les mois de juin, juillet et août; encore faut-il employer des cultures pures, car les microbes de la putréfaction détruisent rapidement les bactéridies; celles-ci ne se développent qu'avec difficulté aux profondeurs de 2 mètres, même pendant le mois de juillet; à 3 mètres, elles cessent de croître.

Mais dans la pratique journalière, les choses ne se passent pas aussi simplement. Le plus souvent les cadavres sont dépecés sur place; les chiens les mangent et en dispersent les débris; on attend plus ou moins longtemps avant de pratiquer l'enfouissement et on permet ainsi aux bâtonnets de donner naissance aux spores; c'est donc le plus souvent un cadavre sporulé qu'on enfouit. On conçoit dès lors le rôle des vers de terre, dont l'importance ressort encore des récentes recherches de Bollinger [3]; ce savant a opéré dans les Alpes bavaroises; il a recueilli des vers de terre dans des endroits où avaient été enfouis des animaux charbonneux et, dans quelques cas, il a pu démontrer dans ces vers la présence de spores virulentes.

Les vers de terre ne sont pas les seuls animaux capables de propager le charbon. Les expériences fort intéressantes de Karlinski [4] ont démontré que les limaces et les escargots peuvent jouer le même rôle; leur intestin ren-

(1) Soyka, Bodenfeuchtigkeit und Milzbrandbacillus. *Fortschritte der Medicin*, 1886.

(2) Feser, Untersuchungen und Versuchen mit vergrabenen Milzbrandcadavern. *Deutsche Zeitsch. f. Thiermed.*, IV, 1878.

(3) Bollinger, *Arbeiten aus dem path. Institut zu München*, Stuttgart, 1886.

(4) Karlinski, Zur Kenntniss der Verbreitungswege des Milzbrandes. *Centralb. für Bakt.*, 1889, Bd V.

ferme des spores vivantes onze jours après un repas charbonneux. Ces animaux étant très migrateurs, on conçoit qu'ils doivent facilement transporter l'infection.

Les insectes et particulièrement les mouches peuvent aussi être incriminés; on trouve des spores vivantes dans leurs excréments (Celli). Enfin les moutons sont capables, par le même moyen, de propager la maladie; quand ils ont avalé des spores et qu'ils ne succombent pas, leurs excréments n'en contiennent pas moins des germes et se trouvent d'autant plus dangereux qu'on n'en soupçonne pas la virulence.

A ces causes de propagation du charbon, nous ajouterons les causes mécaniques et physiques, telles que le labour, les pluies qui entraînent les spores vers les ruisseaux et les mares, ce qui explique les épizooties observées à la suite des inondations.

Il ne faudrait pourtant pas exagérer le rôle de l'eau. Koch admet que la bactéridie est un saprophyte qui ne devient parasite qu'accidentellement; elle vivrait dans les macérations végétales, les débris de plantes, près des marécages, et c'est là que les troupeaux viendraient puiser le germe de l'infection. Cette théorie ne doit pas être acceptée dans ce qu'elle a d'absolu : il suffit de rappeler que la Beauce est un plateau parfaitement sec; au contraire, la Sologne, pays marécageux, est à l'abri du charbon. Souvent même l'infection sévit à des altitudes assez élevées, comme en Saxe ou en Auvergne.

**Étiologie du charbon chez les animaux.** — Avant d'étudier de quelle façon l'homme peut être contaminé, il est indispensable de déterminer quelles sont les espèces animales capables de contracter et par conséquent de transmettre l'infection.

En première ligne se place le mouton, chez lequel la maladie charbonneuse est souvent désignée sous le nom de *sang de rate*. Toutes les races n'y sont pas également sensibles. M. Chauveau a montré que les moutons algériens sont réfractaires au charbon. C'est là une immunité qui semble bien tenir à la race elle-même; car les moutons français, transportés en Algérie, restent capables de contracter la maladie.

Les cobayes et les souris représentent les animaux les plus sensibles; une seule bactéridie, injectée sous leur peau, amène fatalement la mort (W. Cheyne). Les lapins sont déjà plus résistants; on en voit qui survivent à l'inoculation, 1 sur 40 environ. L'immunité des rats blancs est assez variable : les animaux jeunes succombent facilement; les vieux résistent davantage et souvent l'inoculation ne détermine chez eux qu'une lésion locale.

Les bœufs et les veaux prennent bien le charbon spontanément; d'après la statistique allemande, ils seraient plus souvent atteints que les moutons; mais ils sont peu sensibles à l'inoculation sous-cutanée. La commission d'Eure-et-Loir ayant inoculé 20 vaches, une seule succomba; Pasteur en a vu périr 2 sur 7. En Algérie, les bovidés sont plus résistants qu'en Europe, mais ils le sont moins que les moutons; aussi le charbon, dans ces contrées, ne fait-il guère de victimes que parmi les bovidés.

La résistance des chevaux est aussi bien plus grande que celle des moutons; pourtant, en Russie, on a souvent observé des épizooties qui ont pu tuer ces animaux par milliers.

Les chevreuils, les daims et les cerfs sont assez souvent atteints. Les porcs

sont peu sensibles à cette maladie; les anciens auteurs, qui avaient émis une opinion inverse, avaient certainement confondu le charbon avec d'autres infections.

Pour donner une idée de la fréquence relative des maladies charbonneuses chez les diverses espèces animales, nous citerons les chiffres de la statistique allemande de 1888. Pendant cette année, 2 457 sujets furent atteints, savoir : 2 060 bœufs, 286 moutons, 49 chevaux, 59 porcs, 3 chèvres. Sauf 69 bœufs et 2 porcs, tous les animaux succombèrent ou furent abattus. Pendant la même année, on observa 40 cas chez l'homme. En 1895, il y eut 99 hommes atteints de charbon, 15 d'entre eux succombèrent.

Tout le monde connaît l'immunité relative des carnassiers : très souvent les chiens, les chats, les renards ont impunément mangé la viande des animaux charbonneux. Les fauves des ménageries les consomment sans inconvénient; mais, comme l'a montré M. Phisalix, ils peuvent contracter le charbon s'ils mangent de trop grandes quantités de viandes infectées ou s'ils sont déjà malades. L'immunité des chiens est encore moins solide; on peut leur communiquer le charbon quand ils sont jeunes ou quand on a recours à l'inoculation intra-veineuse; par ce dernier procédé, Toussaint a tué 2 jeunes chiens; 4 chiens adultes, auxquels nous avons injecté dans les veines 1 demi-centimètre cube de culture charbonneuse, ont succombé après un laps de temps qui a varié de 3 à 5 jours. Le chat, considéré généralement comme plus sensible que le chien, nous a semblé au contraire plus résistant. Sur 2 animaux auxquels nous avons introduit dans les veines 1 centimètre cube d'une culture charbonneuse, capable de tuer le chien à dose moitié moindre, un seul a succombé au bout de 5 jours.

Parmi les autres animaux qui peuvent être atteints de charbon, nous signalerons le cerf, le daim, le chevreuil, et, en Asie, le chameau. On en a cité quelques cas chez des carnassiers sauvages, et, en Russie, on a observé le charbon chez les ours; la peau de ces animaux a pu transmettre l'infection à l'homme.

Les oiseaux, surtout les poules, ne contractent guère le charbon; pourtant on réussit assez souvent à tuer les moineaux et les pigeons. Enfin, les animaux à température variable, tortue, lézard, grenouille, possèdent aussi une immunité remarquable. Mais tous les batraciens ne sont pas également réfractaires; c'est ainsi, d'après Fischel, que les crapauds ne se comportent pas du tout comme les grenouilles : 22 animaux de cette espèce, inoculés par cet expérimentateur, succombèrent tous. Œmler a réussi à transmettre le charbon aux poissons, Sabrazes et Colombet à l'hippocampe.

La résistance des oiseaux, des batraciens et des reptiles a soulevé une question théorique assez intéressante. On a pensé que leur immunité tenait à leur température organique, trop élevée chez les uns, trop basse chez les autres. Cette idée sembla trouver une confirmation dans l'expérience célèbre de Pasteur qui, en maintenant une poule les pattes dans l'eau, pour abaisser sa température, abolit son immunité. Réciproquement, M. Gibier, en plaçant des grenouilles dans de l'eau à 35°, a vu ces animaux contracter la maladie. Ces expériences, dont l'intérêt est considérable, ne comportent peut-être pas la conclusion qu'on a voulu en tirer. Le pigeon et le moineau, dont la température organique ne diffère guère de celle de la poule, prennent assez facilement le charbon; d'un autre côté, les animaux à sang froid ont une température

organique plus élevée que celle du milieu ambiant ; or, du charbon, semé dans un bouillon qu'on laisse à la température extérieure, pousse facilement, du moins pendant l'été. D'ailleurs, l'immunité de la grenouille n'est pas absolue : sur 27 grenouilles inoculées, Œmler en a vu périr 6. Il nous semble que le chauffage ou le refroidissement prédispose au charbon, non pas tant en modifiant la température qu'en troublant l'état général des animaux et diminuant ainsi leur résistance à la bactéridie. Nous avons vu périr plusieurs grenouilles que nous avions soumises pendant 24 heures à une température de 30° et que nous avions inoculées après les avoir replacées dans l'aquarium.

Dans d'autres cas, l'élévation de la température organique peut créer des modifications qui augmentent la résistance de l'animal. MM. Jolyet et de Nabias [1] ont constaté que les lapins, hyperthermisés par leur séjour dans une étuve, supportent l'inoculation du virus charbonneux, tandis que les cobayes traités de la même façon succombent aussi rapidement que les témoins maintenus à la température ambiante.

Parmi les conditions qui prédisposent au charbon, nous citerons en première ligne l'influence de l'âge. Les êtres résistent d'autant moins qu'ils sont plus jeunes : ainsi, chez les chiens nouveau-nés, la réceptivité est plus grande que chez les cobayes adultes (Straus).

De même que pour les autres maladies infectieuses, toutes les causes qui affaiblissent l'individu diminuent sa résistance et augmentent la gravité de l'infection. C'est ce qu'on observe en soumettant les animaux au jeûne (Canalis et Morpurgo), en les privant d'eau (Pernice et Alessi), en leur pratiquant des saignées abondantes (Serafini, Arloing, Rodet), en leur extirpant le pancréas (Canalis et Morpurgo), le rein (Pernice et Pollaci), la rate, au moins chez le chien (Bardach). La section des nerfs sensitifs se rendant au point inoculé précipite l'évolution de la maladie, tandis que la section du sympathique la retarde légèrement (Frenkel). Enfin, on peut encore activer la marche de l'infection ou triompher de la résistance de certains animaux, en leur faisant prendre diverses substances toxiques, chloral, alcool, curare, antipyrine, phloridzine ou en les soumettant à l'inhalation de gaz délétères.

De toutes les causes adjuvantes, la plus importante est représentée par le surmenage. Si l'on ne peut plus admettre, avec les anciens vétérinaires, que le surmenage suffise à créer le charbon, il faut reconnaître qu'il favorise considérablement son développement. Chez les bœufs il sévit surtout pendant l'été, au retour des foires, à la suite des longues courses imposées à ces animaux. Solowieff a rapporté plusieurs faits semblables, recueillis chez l'homme et chez le cheval. Nous avons montré [2] que le surmenage imposé aux rats blancs, diminue notablement leur résistance : sur 15 rats inoculés et soumis à un exercice extrêmement fatigant, 2 seulement résistèrent, tandis que sur 8 témoins laissés au repos, 6 survécurent.

**Étiologie du charbon, chez l'homme.** — Il est facile de comprendre que c'est des animaux que l'homme contracte le plus souvent le charbon. Sans être aussi résistant que les carnassiers, l'homme n'est pas très sensible à l'infection

(1) Jolyet et de Nabias, De l'hyperthermie expérimentale et de son influence sur le développement du charbon. *Travaux de laboratoire de M. Jolyet*, p. 55, 1891.

(2) Charrin et Roger, Contribution à l'étude expérimentale du surmenage; son influence sur l'infection. *Arch. de physiologie*, 1890.

charbonneuse; aussi la bactéridie reste-t-elle, généralement, cantonnée au point d'inoculation, déterminant une lésion locale, souvent curable, la pustule maligne. La spontanéité de la pustule, admise par Bayle, puis par Devers, Gallard, ne mérite plus d'être discutée : c'est une lésion d'inoculation.

Dans la plupart des cas, l'infection a été transmise par les moutons, plus rarement par les bœufs ou les chevaux; exceptionnellement, on a pu incriminer des animaux sauvages. Chaussier parle d'un lièvre. Thomassin l'aurait vue survenir à la suite d'une morsure de loup; si le fait est réel, il faut admettre que le loup venait de manger un animal charbonneux; l'hypothèse n'est pas trop invraisemblable, car souvent, dans les troupeaux, on a vu les chiens propager, par les morsures qu'ils faisaient, l'infection à laquelle ils étaient eux-mêmes réfractaires.

Nous ne discuterons plus aujourd'hui la question de savoir si le charbon peut se transmettre de l'homme à l'homme : les faits de Thomassin, Hufeland, Maucourt, Raimbert semblent l'établir. Nous rappellerons seulement pour mémoire que Bonnet et Basedow n'ont éprouvé aucun accident en s'inoculant à eux-mêmes de la sérosité de pustule maligne. La commission d'Eure-et-Loir, ainsi que Raimbert, a échoué égalemement en voulant réinoculer des malades avec leur propre pustule. Ces faits négatifs ne tiennent pas devant quelques observations qui nous montrent que des garçons d'amphithéâtre ont pu s'infecter en recousant des cadavres d'individus charbonneux (Neydig, Frænkel et Orth). Jacobi [1] a rapporté quatre observations où le charbon s'était développé à la suite d'injections sous-cutanées d'une solution arsenicale ; l'aiguille de la seringue avait servi à traiter un malade atteint de cette infection. Il ne faut pas s'étonner, du reste, que le liquide de la pustule maligne ait été souvent inoffensif, la sérosité des vésicules qui entourent l'eschare centrale, ne renferme que peu de bactéridies; aussi son inoculation peut-elle rester négative, même chez le cobaye; il faut souvent mettre plusieurs animaux en expérience pour en voir périr un.

**Portes d'entrée de l'infection charbonneuse.** — Énaux et Chaussier ont pensé que la contagion peut s'opérer à travers le *tégument intact*; la matière virulente resterait sur les plis de la peau et traverserait lentement l'épiderme. Si le fait est réel, il doit être extrêmement rare. Tous les jours, dans les laboratoires, on se répand sur les mains, sans le moindre accident consécutif, du sang charbonneux ou des cultures virulentes. Pour qu'il y ait infection, il faut qu'il y ait une *solution de continuité*. Une écorchure, une piqûre accidentelle, l'introduction sous la peau d'un petit fragment osseux, telles sont les causes les plus fréquentes de contamination.

L'inoculation peut être produite par des matières fraîches, ne contenant pas de spores. C'est ce qu'on observe quand on manipule des viandes charbonneuses; aussi la maladie est-elle surtout fréquente chez les hommes qui, par leur profession, sont souvent en rapport avec des animaux susceptibles de contracter le charbon; les bergers, les équarrisseurs, les maréchaux, les vétérinaires sont particulièrement atteints. On en a relevé aussi quelques cas chez des hommes adonnés aux études bactériologiques. Kaloff [2] a rapporté sa propre

(1) Jacobi, Vier Falle von Milzbrand beim Menschen. *Zeitschr. f. klinische Medicin*, 1890.
(2) Kaloff, Ueber eine in Laboratorium acquisirte Milzbrandinfection. *Deutsche Archiv. für kl. Med.*, Bd XLIV, 1889.

observation; il s'était piqué, le 21 octobre 1888, en faisant l'autopsie d'un lapin charbonneux, au laboratoire d'hygiène de Munich.

Tout récemment Huber [1] a relaté l'histoire d'un jeune docteur qui succomba à une gastro-entérite charbonneuse, au cours de recherches poursuivies au laboratoire de Zurich.

On observe assez souvent le charbon chez les hommes, qui, aux halles, sont chargés de transporter les viandes : la pustule siège sur le cou, c'est-à-dire sur les points où frotte le fardeau placé sur l'épaule; le nombre de ces cas a diminué depuis que ces hommes ont le soin de se garantir par un couvre-nuque. Mais si le quartier de viande est volumineux, il peut glisser le long de la joue et déterminer la contamination, comme nous l'avons observé dans un cas.

Plus rarement, le virus frais est transmis par morsure, les animaux qui contractent le charbon ne mordant guère. Nous avons rapporté plus haut le fait publié par Thomassin; nous pouvons citer encore une observation de Badaloni [2], où un porc infecta un homme.

La résistance des spores permet de comprendre comment les diverses parties des animaux charbonneux peuvent être dangereuses pendant fort longtemps. Aussi observe-t-on assez souvent la pustule maligne chez les ouvriers qui préparent les peaux, c'est-à-dire chez les mégissiers et les tanneurs; c'est ce qui nous explique la fréquence de cette maladie dans certains quartiers de Paris, particulièrement autour de la Bièvre, où se trouvent, comme on sait, un grand nombre de tanneries. Même après le tannage, la virulence n'a pas toujours disparu; la maladie pourra frapper les selliers, les cordonniers, les pelletiers, les gantiers et les cardeurs de matelas, les fabricants de colle-forte. W. Koch [3] en a observé plusieurs cas dans l'armée russe, chez des soldats dans l'habillement desquels entraient des peaux de moutons.

Enfin parmi les hommes que leur profession prédispose aux infections charbonneuses, nous signalerons encore les porteurs à la halle aux cuirs (Broca), les ouvriers travaillant le crin de cheval de Buenos-Ayres ou de Chine, les ouvriers brossiers (Chauveau, Surmont et Arnould), les aplatisseurs de cornes de bœufs, qui débitent les cornes de bœufs d'Amérique pour en faire des baleines de corsets (Straus); dans un cas rapporté par Girode, l'infection fut transmise par une brosse à cheveux. Mais depuis la généralisation des vaccinations pastoriennes le charbon a beaucoup diminué en Europe; la plupart des cas qu'on observe aujourd'hui sont dus à des produits d'importation [4].

L'inoculation sous-cutanée peut être produite d'une façon indirecte. Depuis longtemps on a admis la contamination par les mouches; ce fait, sur lequel ont beaucoup insisté Davaine et Raimbert, semble parfaitement réel : seulement, suivant la remarque de M. Mégnin [5], ce n'est pas la mouche vulgaire qui sert de véhicule; cet insecte ne va guère sur les corps inertes et ne pique

(1) Huber, Ueber einem Fall von todlich verlaufenden Laboratoriums-Milzbrand. *Corresp.-Blatt. f. schwerz. Aerzte*, 1895.

(2) Badaloni, Fièvre charbonneuse primitive. *Bulletin de l'Acad. de Belgique*, 1878.

(3) W. Koch, Milzbrand und Rauschbrand. *Deutsche Chir. von Billroth und Lücke*, 1886.

(4) Le Roy des Barres, Contribution à l'étude du charbon d'origine industrielle. *Acad. de médecine*, 14 sept. 1897.

(5) Mégnin, Du transport et de l'inoculation des virus charbonneux et autres par les mouches. *Comptes rendus*, 1874.

pas l'homme; les mouches qui transmettent le charbon possèdent une trompe rigide et pénétrante (stomoxes, simulies, glossines). Rigabert cite encore un ixode de la classe des arachnides.

L'*appareil respiratoire* peut également servir de porte d'entrée au virus. C'est ce qu'on observe surtout en Angleterre, chez les trieurs de laine, et en Allemagne, chez les chiffonniers.

Pendant longtemps, la maladie des trieurs de laine (*Woolsorter's disease*) fut considérée comme un mal mystérieux, à localisations étranges; il se rencontrait chez les ouvriers travaillant les laines d'Asie et particulièrement les poils de chèvre alpaca et mohair, et les poils de chameau; l'infection était favorisée par la présence, dans les ateliers, de poussière de chaux qui exerce sur les voies respiratoires une action nocive prédisposante. C'était surtout à Bradfort que la maladie faisait des ravages souvent considérables; ainsi, de novembre 1879 à septembre 1880, on observa 9 cas de pustule maligne dont deux mortels et 25 cas de charbon interne dont 19 également suivis de mort. L'origine bactéridienne de la maladie, admise déjà par Eddison et par Bell ([1]), fut définitivement établie, en 1880, par la commission gouvernementale que dirigeaient Spear et Greenfield ([2]). Aujourd'hui qu'on prend les précautions voulues et qu'on a soin d'ébouillanter la laine, le fléau a considérablement diminué ([3]).

La maladie des chiffonniers (*Hadernkrankheit*) ne présente pas une unité parfaite : sous ce nom on a englobé diverses affections microbiennes, parmi lesquelles le charbon tient le premier rang. Décrite en 1875 par Schlemmer. Klob, Heschl et Frisch, cette maladie est surtout fréquente à Vienne et s'observe sur les hommes maniant les chiffons et les papiers provenant de Russie et de Pologne.

De ces faits cliniques nous rapprocherons les recherches des auteurs qui ont étudié expérimentalement la pénétration du charbon par les voies respiratoires. Flugge et Wyssokowicz ont soutenu que la bactéridie ne passe pas quand il n'y a pas d'altération pulmonaire. Buchner ([4]) arriva à une tout autre conclusion; en injectant le virus directement dans la trachée ou en le faisant inhaler après l'avoir desséché et pulvérisé, il vit succomber la plupart des animaux en expérience, souris et cobayes. Il constata que les spores tuent les animaux sans déterminer d'altération pulmonaire; les bâtonnets produisent parfois une hépatisation rouge et, dans ce cas, l'animal résiste. Il semble que les bactéridies non sporulées meurent après avoir laissé échapper une substance irritante, tandis que les spores donnent des bacilles fermes et résistants; la lésion locale du poumon entraverait donc l'infection. Ces résultats, confirmés par Muskabluth et par Enderlen, ont été attaqués par Gramatschikoff ([5]), qui introduisit les bacilles directement par la trachée; les animaux, lapins et cobayes, survécurent; au bout de 4 à 10 heures, les bacilles étaient dégénérés; ils avaient disparu au bout de 12 heures. Les faits contraires publiés par Buchner, devraient s'expliquer par une contamination au niveau des voies supérieures.

([1]) Bell, On Woolsorter's disease. *The Lancet*, 1880.

([2]) Greenfield, Further investigations on Anthrax and allied diseases in man and animals. *Brit. med. Journ.*, 1881.

([3]) S. Lodge, La maladie des trieurs de laine. *Arch. de Méd. expér.*, 1890.

([4]) Buchner, Versuche über die Entstehung des Milzbrandes durch Einathmung. *Nægeli's Untersuchungen über niedere Pilze.* Munich, 1882.

([5]) Gramatschikoff, Zur Frage über die Bedeutung der Lungen als Eingangspforte von Infectionkrankheiten. *Hyg. Rundsch.*, 1894.

L'appareil respiratoire serait donc bien défendu contre l'infection. Il en est de même du tube digestif.

Souvent, en effet, l'*ingestion de matière charbonneuse* ne détermine aucun accident. Il y a sans doute bien des exceptions à cette règle et, dès le commencement de ce siècle, Barthélemy avait vu succomber un cheval auquel il avait fait boire du sang charbonneux. La question mérite d'être étudiée de près; elle soulève un intéressant problème d'hygiène, et n'est pas moins importante au point de vue théorique; c'est par l'ingestion de spores charbonneuses que les moutons s'infectent dans les champs maudits.

Pasteur et Toussaint avaient pensé que le virus pénétrait par les excoriations que les animaux, en broutant, se faisaient au niveau de la bouche et du pharynx; l'existence fréquente d'adénopathies rétro-pharyngiennes et sous-maxillaires donnait un certain poids à cette conception.

Koch, qui tout d'abord avait rejeté aussi l'origine gastro-intestinale du charbon, reprit la question avec Gaffky et Lœffler [1]. En opérant sur des moutons, il reconnut qu'avec de petites doses d'éléments sporulés, on peut tuer quatre animaux sur dix; avec de hautes doses, tous succombent. Les altérations portent sur le quatrième estomac et l'intestin, particulièrement sur les plaques de Peyer et les follicules clos de l'intestin grêle. Les bœufs sont également très sensibles à l'infection par les voies digestives, tandis qu'ils résistent généralement à l'inoculation sous-cutanée. Au contraire les petits rongeurs, lapins, cobayes, souris, peuvent le plus souvent ingérer sans inconvénient des cultures charbonneuses. Les résultats varient donc considérablement suivant les espèces animales.

La résistance à l'infection par le tube digestif fut attribuée à l'action des sucs qui s'y déversent et particulièrement du suc gastrique. Mais de nombreuses expériences, surtout celles de Falk et de Perroncito, établissent que les spores supportent, sans succomber, la sécrétion acide de l'estomac. D'après Hamburger, elles seraient encore vivantes au bout de 6 heures. Il est vrai que dans leurs expériences de digestion artificielle, Straus et Wurtz les ont vues périr en 30 minutes. En admettant ce chiffre, on doit se rappeler, suivant la remarque de ces expérimentateurs, qu'à l'état naturel, le suc gastrique est dilué par les aliments et les boissons et ne doit pas agir aussi énergiquement. Il n'en résulte pas moins que ce liquide exerce une protection réelle; aussi conçoit-on que l'infection soit plus facile quand on fait avaler le charbon à jeun, dans de l'eau ou du lait, que lorsqu'on le fait ingérer avec des aliments (Mac Fadyan).

On est donc conduit à se demander si les viandes charbonneuses peuvent être dangereuses, en mettant de côté une infection possible au niveau de la bouche. On a supposé que la virulence devait être détruite rapidement, puisque, d'après Johne, les viandes ne renferment pas de spores. Mais cette assertion est contredite par les expériences de Schmidt-Muhlheim [2]; ce savant a montré que Johne n'avait examiné que l'intérieur des viandes, tandis qu'à la surface, au contact de l'air, la sporulation est possible. Cette remarque a une grande importance et permet d'affirmer qu'on doit absolument rejeter de la consommation les viandes charbonneuses : il nous semble inutile de discuter plus longtemps l'opinion

(1) Koch, Gaffky und Loeffler, Exp. Studien über Milzbrandinfection durch Fütterung. *Mitth. d. k. Gesundheitsamte*, Bd II, 1884.

(2) Schmidt Mulheim, Ueber Sporenbildung auf Fleisch von milzbrandkranken Thieren. *Arch. f. Animalnahrungsmithelkunde*, 1889.

contraire, soutenue par Thomassin, Reynal, Colin, Decrois et Sanson. Du reste, comme le disait très justement Boutet, ces viandes doivent être proscrites, ne serait-ce que pour le danger auquel elles exposent ceux qui les manipulent. L'observation clinique vient aussi à l'appui de notre thèse; nous trouvons, dans la statistique allemande de 1887, que douze fois le charbon s'est développé par l'usage de viandes contaminées.

Quant à la salaison, elle pourrait détruire la virulence, d'après Puech. Les expériences de Forster et Freytag infirment cette conclusion; en semant le charbon sur de l'agar contenant un excès de sel, ces auteurs ont vu que, si les bâtonnets succombent en 24 heures, les spores persistent plusieurs mois.

La fumée de bois ne stérilise aussi les viandes que d'une façon fort incomplète (Serafino et Ungaro).

Il sera bon de se rappeler encore que le lait des animaux charbonneux peut contenir des bactéridies virulentes, comme l'ont établi les recherches de MM. Chambrelent et Moussous (1). Karlinski a rapporté l'histoire d'un typhique qui succomba au charbon intestinal pour avoir été nourri avec du lait provenant d'une vache contaminée. En inoculant le charbon dans le conduit galactophore d'une chèvre en lactation, M. Nocard a vu le bacille se développer rapidement et infecter l'organisme; mais, en répétant l'expérience sur une chèvre vaccinée, il a constaté que pendant plus d'un mois, le lait, de parfaite qualité en apparence, renfermait de grandes quantités de bactéridies virulentes.

Straus et Sanchez-Toledo (2) ont étudié une voie d'infection qu'on avait négligée jusqu'ici, nous voulons parler des organes génitaux; ces expérimentateurs ont découvert ce fait bien curieux que l'injection du virus charbonneux dans l'utérus d'une femelle de cobaye, qui vient de mettre bas, ne détermine pas l'infection de l'organisme.

Les expérimentateurs ont encore étudié diverses voies d'introduction : la chambre antérieure de l'œil où l'inoculation provoque une maladie rapidement mortelle; la cornée où elle détermine une kératite (Eberth) suivie parfois d'une infection générale (Straus).

Enfin Martinotti et Tedeschi (3) ont vu que les animaux relativement réfractaires au charbon, comme le chien ou le rat blanc, succombent à cette infection quand l'inoculation est pratiquée dans les centres nerveux : les microbes s'y développent et y sécrètent des substances qui abolissent l'immunité. Si on prend le cerveau d'un animal ayant succombé au charbon, qu'on le broye avec de l'eau, puis qu'on filtre sur une bougie de porcelaine, le liquide obtenu ne sera pas toxique; mais injecté sous la peau des animaux, il abolira l'immunité et permettra le développement de l'infection. Ces auteurs ont démontré ainsi que dans le charbon bactéridien il se produit des substances solubles qui, par leur action sur l'organisme, sont identiques à celles que nous avions découvertes en nous servant du charbon symptomatique (4).

(1) Chambrelent et Moussous, Passage de bactéridies charbonneuses dans le lait des animaux atteints du charbon. *Comptes rendus*, 1885.

(2) Straus et Sanchez-Toledo, Recherches bactériologiques sur l'utérus après la parturition physiologique. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1888.

(3) Martinotti und Tedeschi, Untersuchungen über die Wirkungen der Inokulation des Milzbrandes in die Nervenzentra. *Centralb. für Bakteriologie*, 1891.

(4) Roger, Des produits microbiens qui favorisent le développement des infections. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1889. — Contribution à l'étude du charbon symptomatique. *Revue de médecine*, 1891.

[G.-H. ROGER.]

**Charbon des animaux.** — Ce serait sortir de notre cadre que d'étudier l'évolution du charbon dans la série animale; nous nous bornerons aux faits indispensables.

Parmi les *animaux de laboratoire*, il en est trois qui se montrent particulièrement sensibles à la maladie, la *souris*, le *cobaye* et le *lapin*. Si on inocule le virus (sang charbonneux ou culture) dans les veines d'un lapin, on n'observe aucun phénomène appréciable, et l'animal succombe au bout de 48 heures, après avoir eu des convulsions. Si l'inoculation est faite sous la peau, l'évolution est semblable, souvent un peu plus longue. Il se produit fréquemment au point inoculé un œdème qui peut prendre des proportions considérables. L'animal reste pendant longtemps bien portant en apparence; mais, si l'on prend sa température, on voit qu'elle s'élève d'abord de 1 ou 2 degrés, et qu'à la fin elle s'abaisse rapidement et tombe à 34, 32 et 30 degrés.

Chez le *bœuf*, on observe surtout des formes aiguës sans localisations externes; il existe des phénomènes généraux graves portant sur le système nerveux (stupéfaction ou accès rabiformes), de la fièvre, parfois une dyspnée d'ordre toxique, des hématuries et des matières sanguinolentes. La mort survient dans les convulsions au bout de 12 à 48 heures. On peut trouver des tumeurs charbonneuses, primitives ou secondaires, sur les téguments, ou sur la muqueuse buccale (glossanthrax, palato-anthrax).

Le charbon est plus rare chez le *cheval* et se caractérise aussi par une marche rapide, par des troubles nerveux et par des coliques qui sont constantes et souvent précoces.

C'est, comme on sait, chez le *mouton* que le charbon s'observe le plus souvent. Désigné sous les noms de maladie de sang, coup de sang, sang de rate, il présente, en général, une évolution apoplectiforme. Les animaux sont frappés subitement; ils tombent, sont pris de convulsions, rendent du sang noir par les ouvertures naturelles et succombent ainsi en quelques minutes. Dans les cas aigus, où l'évolution dure 1 ou 2 heures, on observe des symptômes de congestion pulmonaire, ou des troubles nerveux, une démarche titubante. Parfois l'infection est plus lente : le berger s'aperçoit que l'animal est malade, parce qu'il reste en arrière du troupeau; il lui serre fortement les nasaux; si l'urine rendue est sanguinolente, le diagnostic est presque certain.

Parmi les animaux qui peuvent être encore spontanément atteints, il faut citer le porc, le chien, et même les gallinacés. Les petites espèces aviaires y sont très sensibles (Œmler), les rapaces complètement réfractaires.

**Symptomatologie.** — Il est facile de comprendre que, suivant qu'elle aura envahi d'emblée l'organisme, qu'elle aura pénétré par les voies digestives ou respiratoires, ou qu'elle se sera cantonnée au niveau des téguments, la bactéridie charbonneuse déterminera des manifestations morbides qui sembleront n'avoir entre elles aucun rapport. Aussi est-on forcé de décrire séparément les différents types qu'on peut observer. Nous étudierons d'abord les localisations externes, comprenant la pustule maligne et l'œdème malin, puis nous décrirons le charbon gastro-intestinal et le charbon pulmonaire. Enfin, dans un dernier chapitre, nous discuterons certaines formes plus rares et dont quelques-unes ne sont peut-être pas suffisamment démontrées.

**Pustule maligne** (Syn. : feu persique, bouton malin, puce maligne). — La

pustule maligne est sans contredit la manifestation la plus fréquente de l'infection charbonneuse chez l'homme.

Elle se rencontre sur les parties découvertes, particulièrement au niveau de la face où elle s'observe dans plus de la moitié des cas. Sur 1077 faits, relevés par W. Koch, la pustule maligne occupait 601 fois la face et la tête, 370 fois les membres supérieurs, 45 fois le cou et la nuque, 61 fois les membres inférieurs et le tronc.

Presque toujours la pustule est unique; ce n'est que d'une façon exceptionnelle qu'on en a observé deux (Bourgeois, Raimbert, Œmler) et trois (Thomassin) sur le même individu.

Entre le moment de l'inoculation et celui où apparaissent les premières manifestations morbides, existe une période d'incubation dont la durée, assez variable, est généralement fort courte et n'excède pas 2 ou 3 jours. Nous croyons qu'on ne peut plus accepter les cas où l'incubation fut de 15 jours (Bidault) et encore moins l'observation de Bayle où la pustule maligne apparut chez un officier de santé qui, 99 jours auparavant, avait pratiqué l'autopsie d'une mule charbonneuse.

Le début passe le plus souvent inaperçu; quand le malade vient consulter, il porte déjà une lésion bien constituée, dont l'aspect, comme nous le verrons, est tout à fait caractéristique. Dans quelques cas pourtant, où le malade était prévenu du danger, on a pu observer la lésion dès son début. A cette *première période*, c'est une petite tache, ayant l'aspect et les dimensions d'une simple piqûre de puce; c'est ce qui lui a valu le nom expressif de « puce maligne » qu'on lui donne en Bourgogne. Puis il se produit une vésicule, légèrement prurigineuse; le malade se gratte, s'écorche, et, la vésicule rompue, il se forme une dépression d'un rouge violacée, recouverte de concrétions jaunâtres.

Ailleurs le début se fait par l'apparition d'une vésicule de volume variable, qui s'étend, atteint 2 ou 3 millimètres de diamètre, s'aplatit et s'ombilique à son centre; elle prend une coloration gris brunâtre et repose parfois sur une base dure, entourée d'un léger œdème. Si on crève la vésicule, il s'écoule une goutte de sérosité; au-dessous, le derme est rouge et ne tarde pas à s'escharifier.

Dans quelques cas, la vésicule initiale a semblé faire défaut; il y avait une simple papule; d'autres fois, au contraire, le liquide était plus abondant et formait une bulle d'un jaune ambré (Bourgeois).

Vers le deuxième jour, la lésion est constituée par une eschare jaunâtre, qui devient rapidement brune, puis d'un noir foncé, ce qui lui a valu le nom de charbon, qu'elle porte encore aujourd'hui. C'est la *deuxième période*.

L'eschare repose sur une base indurée et est entourée d'un bourrelet œdémateux, dur, rouge. Sur ce bourrelet se produisent de petites vésicules (*aréole vésiculaire* de Chaussier), remplies d'un liquide citrin, plus rarement rougeâtre ou même bleuâtre, se coagulant sur les téguments dès qu'il s'écoule au dehors. Ces vésicules sont disposées sur un ou plusieurs rangs; leur nombre est variable; tantôt elles font autour de l'eschare un cercle complet, une sorte de collier; tantôt elles sont bien moins nombreuses; il y en a trois ou quatre, formant sur le bourrelet périphérique autant de saillies séparées par de petites dépressions. L'eschare centrale, en s'étendant, chasse devant elle le bourrelet qui va toujours en augmentant d'épaisseur et sur lequel peut se faire une nouvelle éruption de vésicules, plus volumineuses que les premières.

La *troisième période* commence vers le troisième ou le quatrième jour; la

lésion est alors constituée de la façon suivante : au centre l'eschare, qui atteint 2 et 3 centimètres de diamètre, et paraît d'autant plus déprimée que les parties voisines sont plus saillantes et plus tuméfiées; autour d'elle on trouve le bourrelet et les vésicules; enfin les téguments voisins se sont infiltrés de sérosité. L'œdème, surtout abondant dans les points où le tissu cellulaire est lâche, peut, par places, atteindre des proportions considérables. Si la lésion siège à la face, les paupières sont gonflées, recouvrant complètement le globe oculaire; dans une observation de Straus, l'œdème s'étendait du maxillaire inférieur au rebord des fausses côtes. La peau le plus souvent est tendue, luisante, parfois rouge ou violacée; exceptionnellement elle peut présenter des traînées bleuâtres ou rosées, en rapport avec de la phlébite ou de la lymphangite (racines du charbon). Généralement l'envahissement des lymphatiques ne se traduit pas par des altérations tronculaires appréciables; seuls les ganglions deviennent volumineux, douloureux à la pression et s'entourent d'un certain degré d'infiltration œdémateuse.

La pustule elle-même n'est pas douloureuse spontanément; il n'existe à son niveau qu'un simple engourdissement, et une certaine sensibilité à la pression.

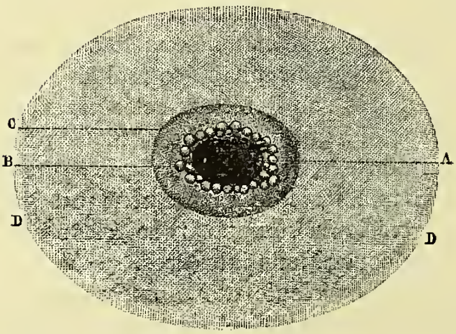


Fig. 5. — Pustule maligne. — A, eschare centrale; B, aréole vésiculaire; C, bourre et périphérique; D, téguments œdématisés.

A la fin de cette période, c'est-à-dire vers le quatrième ou le cinquième jour, les phénomènes généraux sont très marqués. Souvent, dès le début, le malade se sent courbaturé; il ne peut travailler; ses membres sont fatigués; parfois il éprouve quelques frissons, de la céphalalgie. La fièvre s'allume vers le deuxième jour, plus souvent vers le quatrième ou le cinquième; la température atteint 40°, mais ne monte guère au-dessus. Il n'y a aucun rapport entre l'élévation thermique et l'évolution de la maladie; la fièvre est souvent très vive dans les cas favorables et Verneuil regardait l'apyrexie comme d'un mauvais pronostic. Le pouls est accéléré, mou, plus rarement dur. Enfin il existe un certain degré d'état saburral; la langue est blanche, l'anorexie absolue.

Cette troisième période dure de 3 à 5 jours, du moins chez les sujets robustes. Chez les gens débilités, la marche est beaucoup plus rapide et aboutit à la *quatrième période* ou *période d'infection générale*.

Les symptômes deviennent plus graves : la peau est chaude, sèche; la bouche pâteuse, l'haleine fétide; la soif modérée; les urines sont rares, rouges, briquetées, mais généralement ne contiennent pas d'albumine. Plus tard se produisent des vomissements glaireux et bilieux; à la constipation du début succède de la diarrhée. Le malade se plaint d'une céphalalgie assez vive; s'il veut se lever, il est pris de vertige et ne peut se maintenir en équilibre. Il éprouve parfois des douleurs articulaires, souvent fort pénibles, et pouvant, comme dans une observation de Chassaignac, revêtir une forme errative et passer d'une jointure à l'autre.

A ce moment l'eschare se détache; le tissu cellulaire voisin et la peau sont

envahis; il se produit des phlyctènes autour du foyer primitif ou en des points éloignés; parfois on voit se développer une suppuration abondante : ailleurs ce sont des plaques de gangrène et même des infiltrations gazeuses. Toutes ces lésions peuvent être fort étendues, mais elles restent superficielles, en ce sens qu'elles ne dépassent pas le tissu cellulaire et épargnent les muscles.

Bientôt les phénomènes généraux s'aggravent encore : les vomissements deviennent de plus en plus fréquents et sont teintés de sang; la langue est rouge, sèche, râpeuse; le ventre se météorise; la diarrhée est fétide; le facies est tiré, rappelant celui qu'on observe dans la péritonite; le malade se refroidit rapidement, ce qui achève de lui donner un aspect cholériforme. Dans quelques cas il se plaint d'une chaleur interne; il rejette ses couvertures; et pourtant la température tombe rapidement de 39° à 36° (Frænkel et Orth) et même 33° (Routier). L'haleine est froide, fétide; le corps couvert de sueurs visqueuses. Le pouls est faible, la respiration inégale. La connaissance se conserve le plus souvent jusqu'à la fin, mais le malade est dans un état continuel de somnolence ou agité et incapable de dormir. Il succombe ainsi, soit par collapsus algide, soit au milieu de phénomènes convulsifs, tétaniformes ou épileptiformes. Plus rarement la mort est précédée de délire auquel fait suite le coma; enfin elle peut être due à une syncope ou à une complication, comme la thrombose de l'ophtalmique et des sinus de la dure-mère, le tétanos (Reynier), etc. Dans quelques cas, le malade est mort subitement, sans que rien ait fait prévoir la terminaison fatale (Montfils, Régnier, Raimbert).

Quand l'issue doit être funeste, la maladie peut se prolonger pendant 12 ou 15 jours; généralement son évolution oscille entre 6 et 9. Pendant 3 ou 5 jours, la lésion reste locale; puis apparaissent les phénomènes qui indiquent l'envahissement de l'organisme et qui durent 4 ou 6 jours. En se basant sur la marche de la maladie, on lui a souvent décrit deux périodes, suivant que l'infection est encore locale ou s'est généralisée.

Lorsque la pustule maligne est traitée, et même en dehors de toute intervention thérapeutique, la *guérison* est possible : l'eschare se limite, se soulève à la périphérie, le centre restant plus longtemps adhérent; au-dessous d'elle on aperçoit un peu de pus et cette suppuration doit être regardée comme un signe favorable. L'œdème diminue, devient moins dur; puis du dixième au vingtième jour, l'eschare tombe, laissant une plaie assez profonde. La suppuration peut être abondante et prendre les proportions d'un vrai phlegmon, ce qui constitue un nouveau danger; on a vu des malades, qui avaient résisté à l'infection charbonneuse, succomber tardivement à des accidents septicémiques ou pyohémiques. Dans les cas moins graves, où elle n'entraîne pas la mort, la suppuration peut être une cause de cicatrices difformes. Le plus souvent pourtant, la plaie bourgeonne et guérit, laissant seulement une petite cicatrice indélébile, blanche et déprimée.

La guérison spontanée peut survenir, alors même que se sont montrés des phénomènes généraux inquiétants (Bourgeois, Raimbert, Reclus).

Un fait curieux, c'est que la pustule maligne ne confère pas l'immunité; on cite d'assez nombreuses observations où un même individu a pu en avoir deux et trois à quelques mois de distance. Il n'y a même pas d'atténuation dans l'évolution; la deuxième pustule peut être plus grave que la première.

*Formes cliniques de la pustule maligne.* — L'aspect de la pustule maligne

n'est pas toujours le même : c'est ainsi qu'il se modifie suivant le siège de la lésion. Aux paupières l'eschare est très petite; ce n'est souvent qu'un simple point brunâtre ou bleuâtre, mais l'œdème est très considérable. Quand la pustule occupe la région cervicale, l'œdème peut se propager au larynx et nécessiter la trachéotomie (Coley, Reynier et Gellé); d'autres fois il se produit des fusées inflammatoires vers le médiastin. Dans les cas de pustule siégeant aux paupières, on peut observer des thromboses de l'ophthalmique et des sinus de la dure-mère.

Même sur des régions semblables, les caractères objectifs ne sont pas toujours identiques; aussi a-t-on décrit un certain nombre de variétés.

Chambon admettait des pustules œdémateuses, érysipélateuses, phlegmoneuses, sèches ou déprimées, humides ou éminentes, et des pustules mixtes. Suivant l'étendue de l'eschare, on a pu décrire des pustules à gangrène circonscrite et à gangrène diffuse (Rayer); suivant l'évolution, des pustules infectantes et non infectantes (Dumolard).

Enfin on a voulu rattacher au charbon certaines lésions assez mal définies : telle est la pustule de Millet [1], caractérisée par une petite tumeur, formée d'un tissu mou, rouge brun, entourée d'un anneau rouge; l'évolution a été favorable dans les seize cas rapportés par l'auteur. La nature charbonneuse de cette lésion est loin d'être prouvée, la recherche des bactéridies n'ayant été faite qu'une seule fois et étant demeurée négative.

Nous ne pouvons non plus accepter les faits rapportés par Rascol [2], où la lésion consistait en une plaie noire, livide, à bords rejetés en dehors, à surface humide. Les malades guérirent et l'examen bactériologique ne fut pas pratiqué.

**Œdème malin.** — L'infection charbonneuse peut se traduire par un œdème souvent très abondant, analogue à celui qu'on observe chez les animaux. Cette manifestation est assez rare. Sur un relevé de 72 cas, Le Roy des Barres n'en a observé que 5 exemples contre 67 de pustule maligne.

Signalé pour la première fois par Bourgeois, l'œdème malin a été observé aux paupières, plus rarement à la langue, aux lèvres, aux membres supérieurs et au tronc.

Les paupières sont tuméfiées, et recouvrent le globe oculaire; la conjonctive est infiltrée. L'œdème est diffus, indolore, mou, tremblotant; puis il augmente et devient plus dur. La peau est lisse, ou, plus souvent, chagrinée. Au tronc, c'est également un œdème mou, pâteux, occupant souvent une très grande étendue. Puis, vers le deuxième ou le troisième jour, apparaissent parfois des phlyctènes sanguinolentes au-dessous desquelles se trouve une eschare noirâtre, rappelant l'aspect de la pustule maligne.

Cette forme peut s'observer, quoique plus rarement, au niveau de la langue et des lèvres. Ces organes se tuméfient, oblitèrent la cavité buccale et gênent considérablement la respiration.

La marche de l'œdème malin est beaucoup plus rapide que celle de la pustule. Dès le deuxième ou le troisième jour, surviennent les phénomènes d'infection générale, auxquels le malade succombe.

(1) Millet, Note sur une forme non décrite de charbon chez l'homme. *Bull. de la Soc. de chirurgie*, 1879.

(2) Rascol, Essai sur les affections charbonneuses. *Thèse de Paris*, 1879.

**Charbon gastro-intestinal.** — Le charbon gastro-intestinal (fièvre gastrique ou gastro-entérite charbonneuse de Raimbert) débute d'une façon assez brusque. Parfois l'invasion s'annonce par des frissons; plus souvent, le malade se sent fatigué; il éprouve une vive courbature, un anéantissement général qui le force à abandonner tout travail. En même temps, il se plaint de céphalalgie, de vertiges, d'éblouissements, de douleurs lombaires et épigastriques. Ces prodromes durent peu et bientôt éclatent divers troubles du côté des voies digestives. L'anorexie est complète, la soif vive; la langue, saburrale au centre, est rouge sur les bords; l'épigastre douloureux. Puis surviennent des nausées et des vomissements, presque toujours bilieux. Les douleurs abdominales sont de plus en plus marquées, au point de rappeler celles de l'étranglement interne; dans quelques cas, l'erreur a été commise. Pourtant, dans le charbon, on observe presque constamment une diarrhée bilieuse et souvent des selles sanguinolentes.

En même temps, le ventre se météorise; le malade est oppressé; la respiration anxieuse; à l'auscultation, on trouve des râles disséminés dans la poitrine et, en quelques points, on peut percevoir des bouffées de râles sous-crépitants, en rapport avec des foyers de congestion ou d'hémorragie.

La fièvre n'a pas de cycle régulier; elle est du reste généralement peu élevée et ne dépasse pas 40°.

Rapidement, l'adynamie augmente; le malade est prostré, tourmenté souvent par des crampes dans les membres; le pouls est petit, intermittent. L'intelligence peut rester intacte; ailleurs, il y a du délire. Quelquefois même, quoique rarement, on peut observer des convulsions épileptiformes.

Le malade est alors dans un état extrêmement grave; il est anxieux, privé de sommeil; les traits sont tirés; le facies rappelle celui qu'on observe dans les péritonites ou dans l'étranglement interne; la peau, sèche au début, se couvre de sueurs visqueuses; les téguments se refroidissent; on observe des tendances à la lipothymie et à la syncope. La mort est parfois précédée de convulsions épileptiformes ou tétaniformes. C'est, en somme, le même aspect que dans les cas où la pustule maligne se termine par infection générale.

On peut, à la fin, voir survenir des manifestations extérieures, des pétéchies, plus rarement une tuméfaction des parotides ou des glandes lymphatiques, particulièrement des glandes axillaires. Enfin, on peut observer des tumeurs externes gangreneuses, dont l'apparition, considérée quelquefois comme favorable, semble le plus souvent ajouter encore à la gravité de la maladie. Ce sont tantôt des tubercules très douloureux entourés d'un cercle inflammatoire, tantôt des pustules ou des phlyctènes, remplies d'une sérosité sanguinolente. Dans les deux cas, l'éruption se transforme en tumeurs dures, dont le centre s'escharifie, dont la périphérie devient rouge et peut s'étendre à la manière d'un érysipèle; plus souvent la lésion prend l'aspect d'une pustule maligne. Ces manifestations, qui peuvent se montrer sur tous les points du corps, sont surtout fréquentes au niveau de l'abdomen et du cou.

L'évolution du charbon gastro-intestinal est assez variable. On voit parfois l'infection prendre une marche foudroyante et emporter le malade en 48 heures et même en 40 ou 36 heures. Les symptômes se précipitent avec une telle rapidité, qu'ils imposent l'idée d'un empoisonnement.

En général, les phénomènes évoluent moins vite et la mort ne survient qu'au bout de 5 à 6 ou 8 jours.

Le charbon gastro-intestinal est susceptible de guérison. C'est ce qu'ont bien

établi les observations recueillies dans les centres d'infection professionnelle, où la nature de la maladie est plus facilement reconnue que lorsqu'elle survient à l'état isolé. Baumgarten regarde la terminaison heureuse comme aussi fréquente que dans les cas de pustule maligne.

**Charbon pulmonaire.** — Nous serons bref sur la description du charbon pulmonaire, dont l'évolution rappelle celle du charbon gastro-intestinal.

L'affection débute de même par de la courbature, des douleurs dans les membres. Le malade accuse une vive constriction thoracique, qui augmente par les mouvements et les efforts; il se plaint d'une sensation de froid intérieur, présente souvent une tendance à la cyanose. Puis la dyspnée augmente; la toux, d'abord sèche, s'accompagne bientôt d'une expectoration abondante, spumeuse ou visqueuse, renfermant parfois des bactéridies. La poitrine est remplie de gros râles, entremêlés par places de râles fins, dont le siège correspond à des foyers de broncho-pneumonie. Dans quelques cas, on constate les signes d'une pleurésie bilatérale, avec épanchement assez abondant. Le malade est agité, privé de sommeil; puis il tombe dans le collapsus : ses extrémités se refroidissent et se cyanosent; ses téguments sont couverts de sueurs. Les phénomènes gastro-intestinaux sont assez fréquents : ce sont des vomissements, de la diarrhée, parfois de l'ictère. L'urine est rare, dense, albumineuse.

La marche, comme dans la forme abdominale, peut être rapide et foudroyante; généralement, l'évolution dure de 3 à 5 jours. La mort, annoncée par une aggravation des douleurs thoraciques, survient dans le coma ou l'asphyxie; elle peut aussi être due à une syncope. La guérison est pourtant possible, après une convalescence fort longue.

**Formes rares.** — On a cité quelques cas où le charbon s'est comporté, semble-t-il, comme une septicémie, sans lésion appréciable. L'évolution serait analogue à celle qu'on observe chez les animaux très sensibles et la porte d'entrée devrait être probablement placée dans l'appareil respiratoire.

Ces observations sont fort intéressantes au point de vue de la pathologie générale, mais elles sont exceptionnelles; nous n'en avons trouvé que trois, dues à Baumgarten, Curschmann et Marchand, et encore n'ont-elles pas paru probantes à tous les auteurs.

Les anciens médecins ont décrit l'apparition sur les téguments, à la suite de phénomènes généraux graves, de manifestations secondaires, semblables à celles qu'on rencontre parfois dans les formes pulmonaire et gastro-intestinale. Les faits de ce genre, identifiés bien à tort avec le charbon symptomatique des animaux, ne peuvent être acceptés sans réserve.

Enfin il existe quelques cas exceptionnels, dont plusieurs insuffisamment étudiés au point de vue bactériologique, qui justifient peut-être la création d'une *forme à localisation nerveuse*. Baumgarten a vu la maladie revêtir la marche de la paralysie ascendante aiguë; il en a été de même chez un malade étudié par Marie et Marinesco. On peut rapprocher de ces faits les deux observations récentes de Hitzig et de Drozda.

***Pronostic.*** — Nous n'avons pas besoin d'insister longtemps sur la gravité des infections charbonneuses. Sans doute, leur pronostic est loin d'être toujours fatal et il est même assez fréquent de voir guérir la pustule maligne. Cette

manifestation du charbon serait même plus bénigne qu'en France dans certaines contrées de la Hongrie, particulièrement dans la vallée de la Theiss (Korányi).

La gravité varie suivant le siège de l'affection et suivant l'état antérieur du sujet. On regarde comme un bon signe une réaction inflammatoire intense, et nous rappellerons à ce propos que l'absence de fièvre est souvent un phénomène fâcheux. Enfin, on a prétendu aussi que les pustules de petites dimensions sont plus souvent infectantes que les pustules larges et étendues (Salmon et Maunoury [1]).

L'œdème malin est plus grave que la pustule, le charbon interne plus grave que le charbon externe. Dans la statistique personnelle de Le Roy des Barres, il y a eu 10 morts sur un total de 72 individus atteints de manifestations externes ; la mortalité est donc de 14 pour 100.

La pustule maligne pourra guérir tant qu'elle restera une affection locale; mais nous croyons que la terminaison fatale est inévitable, quand l'infection se généralise, et qu'on trouve des bactéridies dans le sang. Celles-ci, du reste, ne se rencontrent dans cette humeur qu'à une période avancée, alors que les phénomènes généraux suffisent à établir la gravité absolue de la maladie.

Enfin, il sera toujours bon de se rappeler que, dans quelques cas, la lésion charbonneuse a servi de porte d'entrée à une infection secondaire, de nature septicémique ou pyohémique.

Le pronostic devra être d'autant plus réservé, même quand l'évolution semble favorable, qu'on a pu voir le malade mourir subitement, alors que rien ne faisait prévoir cette issue.

***Diagnostic.*** — Les caractères que présente la pustule maligne sont tellement particuliers que, le plus souvent, le diagnostic est assez facile.

Il nous semble qu'il n'y a pas de confusion possible avec une éruption d'herpès, une pustule d'acné ou un érysipèle phlycténoïde.

La pustule d'*ecthyma* se rapproche davantage de la pustule maligne ; mais elle est rarement unique, elle s'accompagne de douleurs plus vives, de phénomènes franchement inflammatoires; elle est plus saillante et aboutit rapidement à la suppuration.

Le *furoncle* et l'*anthrax*, qu'on a si longtemps confondus avec le charbon, en diffèrent par la saillie de leur partie centrale, la douleur lancinante qu'ils provoquent, la suppuration qui les accompagne et la production d'un bourbillon. Dans les cas douteux on a conseillé de pratiquer une ponction à la lancette ; la présence du pus ou du bourbillon lèverait les doutes. Cette exploration ne nous semble guère indiquée; si elle est inoffensive dans l'anthrax, elle peut être dangereuse en cas de pustule; mieux vaut éviter de faire une plaie qui, en ouvrant les vaisseaux, favorise la pénétration de la bactéridie et l'infection générale.

Au début, on peut confondre la pustule maligne avec la *piqûre d'un insecte*, particulièrement quand la lésion siège au niveau des paupières, où l'eschare est fort petite. La forme tuberculeuse ou vésiculeuse de la piqûre, l'absence de dépression, l'instantanéité de son apparition, tels sont les caractères servant à établir un diagnostic, que confirmera la marche bien différente dans les deux cas.

Beaucoup d'auteurs parlent de *fausses pustules malignes* (pustules malignes

[1] Salmon et Maunoury, Mémoire sur l'inoculation de la pustule maligne. *Gazette médicale de Paris*, 1857.

pseudo-charbonneuses de Raimbert). Les caractères cliniques seraient analogues à ceux du charbon, l'évolution serait favorable. Outre la pustule de Millet, on cite quelques observations où le malade guérit et où l'on ne trouva pas de bactéridies, mais seulement des microcoques. Nicaise et son élève Coulon ont insisté sur les faits de ce genre, dont MM. Gallois et Tuffier ont publié deux observations. La distinction nous semble difficile à établir; quant à l'absence de bactéridies, ce n'est pas un élément différentiel suffisant; les bactéridies peuvent être fort peu nombreuses et passer inaperçues. Dans un cas que nous avons observé et qui se termina par la guérison, l'examen microscopique de la sérosité contenue dans les vésicules ne nous montra aucun bâtonnet; quatre cobayes furent inoculés avec ce liquide ; un seul mourut charbonneux, témoignant ainsi de la nature de cette lésion qui, sans cela, aurait pu très facilement être interprétée d'une façon différente.

En résumé, la pustule maligne se reconnaîtra aux caractères suivants : absence de pus ou de sanie ; absence de douleur spontanée ; existence d'une aréole vésiculaire non purulente, autour d'une eschare circonscrite et de petite dimension (Raimbert). L'examen clinique peut être complété par les recherches bactériologiques; mais celles-ci n'ont de valeur que si elles donnent des résultats positifs. Les bactéridies charbonneuses peuvent être trop peu nombreuses pour que le microscope les fasse voir; les cultures ne sont pas plus infaillibles, car très souvent les pyogènes prennent le dessus et empêchent le charbon de se développer. L'inoculation aux animaux, sans être d'une fidélité absolue, conduit à de meilleurs résultats, mais la méthode est peu pratique et ne fournit des renseignements que trop tardivement.

L'*œdème malin* peut être confondu avec divers œdèmes bénins, ceux, par exemple, qui sont liés à une lésion dentaire ou à une piqûre d'insecte. Dans ce dernier cas, s'il existe un doute, on pourra, suivant le conseil de Girouard, passer sur la peau un pinceau imbibé d'ammoniaque; la piqûre apparaîtra sous forme d'une petite tache brunâtre.

Le *charbon interne*, quelle que soit la forme qu'il revête, est extrêmement difficile à diagnostiquer.

La gravité des symptômes généraux pourrait peut-être faire penser à une *fièvre typhoïde*. Mais le début assez brusque, l'existence fréquente de vomissements et de diarrhée sanguinolente, la marche différente de la température sont autant de signes différentiels qui font éviter l'erreur.

Dans les formes suraiguës, la confusion avec un *empoisonnement* nous semble difficile à éviter. Ce ne sera guère que par les commémoratifs, l'étude des phénomènes thoraciques, et au besoin l'analyse des vomissements, qu'on pourra soupçonner la cause des accidents qu'on observe.

Nous avons vu que les formes lentes simulent parfois l'*occlusion intestinale* ; les douleurs abdominales, le collapsus sont semblables ; mais le charbon s'accompagne souvent de fièvre; les troubles respiratoires sont plus marqués; enfin il existe de la diarrhée bilieuse ou sanguinolente.

Diverses *infections gastro-intestinales* peuvent si bien revêtir l'aspect du charbon que le doute reste possible, même à l'autopsie. C'est ce qu'on voit particulièrement dans cet état morbide qui a été étudié, surtout en Allemagne, sous le nom de *botulisme*. Dans une observation de Gärtner [1], plusieurs

[1] GÄRTNER, Ueber die Fleischvergiftung in Frankenhausen und Kyffhäuser und den Erreger derselben. *Breslauer ärztl. Zeitschrift*, 1888.

personnes furent très malades pour avoir consommé la viande d'une vache atteinte de *diarrhée hémorragique*; un des individus succomba en 36 heures et, à l'autopsie, on trouva une entérite hémorragique due à un gros bacille, court et mobile, se développant sur la gélatine sous forme d'une pellicule grisâtre, et se montrant pathogène pour le lapin, la souris et le cobaye. Karlinski (1) a observé un fait analogue.

Il existe plusieurs autres infections, plus ou moins bien définies, dont le diagnostic avec le charbon interne est impossible en dehors d'une étude bactériologique complète. Nous allons en citer brièvement quelques cas à titre d'exemples. Dans une épidémie de *maladie de chiffonniers*, ayant frappé douze femmes et déterminé quatre morts, Krannhals (2) reconnut, par l'examen microscopique et l'inoculation aux animaux, que l'infection était sous la dépendance de bacilles analogues à ceux de la gangrène gazeuse. Dans le cas de Foà, l'évolution et les lésions rappelaient complètement celles du charbon; le microbe trouvé ressemblait aussi à la bactéridie, mais il ne liquéfiait pas la gélatine; ce microbe décrit succinctement par Bordoni Uffreduzzi (3), sous le nom de *Proteus hominis*, déterminait chez les animaux des accidents tout à fait semblables à ceux que produit la bactéridie. On pourrait ajouter à ces observations celles de Klebs et de Hlava, de Frænkel, etc. Mais, ce sont là en quelque sorte des faits d'attente; ils ont un très grand intérêt au point de vue bactériologique et nous montrent que l'histoire des mycoses intestinales est à compléter, mais ils n'ont pas pour le moment une importance clinique suffisante pour que nous y insistions plus longtemps.

Nous avons laissé de côté jusqu'ici la troisième variété de charbon, admise par Chabert, celle qu'il avait désignée sous le nom de *charbon symptomatique*. C'est qu'en effet, le charbon symptomatique ne présente aucune analogie avec le charbon bactéridien. C'est une maladie différente qu'on désigne encore sous les noms de charbon bactérien, charbon emphysémateux du bœuf (*Rauschbrand*, des auteurs allemands). Isolée et décrite d'une façon complète par MM. Arloing, Cornevin et Thomas (4), cette infection est analogue, sinon identique, à la gangrène gazeuse; elle est produite par un bacille mobile et anaérobie, et se caractérise essentiellement par la production de lésions gangreneuses et emphysémateuses.

***Anatomie pathologique.*** — Comme dans beaucoup de maladies infectieuses, les cadavres des individus qui ont succombé au charbon se putréfient rapidement; souvent, après la mort, il se développe des gaz qui infiltrent plus ou moins le tissu cellulaire sous-cutané.

A l'autopsie, on trouve diverses altérations, dont les unes sont constantes, les autres en rapport avec les diverses formes morbides ou les diverses localisations charbonneuses. Le système veineux est turgide; les organes sont fortement congestionnés. La rate est noire et diffluente; son volume est considérablement accru chez les animaux; chez l'homme l'hypertrophie peut faire défaut; elle est, en tout cas, bien moins marquée que chez les rongeurs.

(1) Karlinski, Zür Kenntniss des Bacillus enteritidis Gärtner. *Centr. f. Bakteriologie*, 1889, Bd VI.

(2) Krannhals, Zur Kasuistik und Ætiologie der Hadernkrankheit. *Zeitschrift f. Hygiene*, Bd II, 1887.

(3) Bordoni Uffreduzzi, Ueber einen neuen pathog. Microphyten. *Centralb. f. Bakt.*, Bd II. 1887.

(4) Arloing, Cornevin et Thomas, Le charbon symptomatique. Paris, 2e édit., 1887.

Le sang est noir et poisseux. Il ne se coagule pas ou se coagule mal. Lorsqu'on en prend une goutte et qu'on l'examine au microscope, on constate que les globules rouges sont frangés et crénelés; ils ne sont pas isolés ou réunis en pile, comme dans le sang normal; ils s'agglutinent en masses irrégulières, ainsi que l'avaient bien vu Rayer, Davaine, Pollender. L'hémoglobine, mise en liberté par suite de la destruction d'un grand nombre d'hématies, imbibe le plasma, les tissus, les séreuses et la tunique interne des vaisseaux. Ces différentes altérations peuvent être reproduites en ajoutant à du sang normal le liquide obtenu en filtrant du sang charbonneux (Pasteur); on peut donc les attribuer à un ferment sécrété par la bactéridie. En même temps le nombre des leucocytes est considérablement augmenté. Enfin on trouve au milieu des éléments figurés du sang, une quantité plus ou moins grande de bâtonnets, facilement reconnaissables à leur forme et à leur réfringence.

Les analyses chimiques du sang ont établi que la glycose augmente dans des proportions notables (Roger) et, contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, que la capacité respiratoire n'est pas modifiée (Nencki).

Études maintenant les particularités anatomiques qu'on peut relever dans les diverses formes que revêtent chez l'homme les maladies charbonneuses.

**Histologie de la pustule maligne.** — Davaine, le premier, pratiqua l'examen microscopique de deux *pustules malignes*; elles avaient été excisées l'une au deuxième, l'autre au troisième jour. En traitant les coupes par la potasse, Davaine reconnut que les bactéridies formaient un feutrage compact qui, sous forme d'îlots, occupait la couche de Malpighi.

Plus tard, Koch insista sur la coexistence d'autres microbes, siégeant dans les parties superficielles de la lésion et tendant à refouler les bactéridies vers la profondeur. Ce sont des agents pyogènes ou des saprophytes capables, dans quelques cas, de venir en aide à l'organisme et d'entraver le développement du charbon. Mais, cette infection secondaire peut créer un nouveau danger et amener tardivement la mort du sujet; dans ce cas on ne trouve la bactéridie ni dans la pustule, ni dans le sang ou les viscères; on y découvre d'autres microbes, et particulièrement des streptocoques.

L'étude anatomique de la pustule devra donc être faite, si c'est possible, sur des lésions récentes. Straus [1] a eu justement l'occasion d'examiner une pustule excisée au troisième jour; il en a donné une description histologique très détaillée.

L'eschare centrale est une masse nécrosée, occupant le derme; elle est coiffée par une croûte amorphe se continuant sur les côtés avec les débris du corps de Malpighi; la couche cornée a disparu. Au-dessous de l'eschare existe un amas de cellules rondes, formant une sorte de barrière et allant gagner le tissu cellulaire sous-jacent, qui est infiltré d'un exsudat séro-albumineux; la paroi des vésicules adipeuses disparaît et celles-ci se transforment en cellules embryonnaires. Quant aux bactéridies, rares dans la croûte superficielle, où elles se trouvent mélangées à d'autres microbes, plus nombreuses et plus longues au niveau de l'eschare, elles sont surtout abondantes au niveau du rempart embryonnaire. Elles envahissent le derme, et forment des couronnes autour des follicules pileux et des glandes sudoripares, mais sans pénétrer dans leur

[1] Straus, Contribution à l'anatomie pathologique de la pustule maligne. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

intérieur. Leur distribution n'est nullement en rapport avec les vaisseaux. A la périphérie de la pustule, les papilles sont élargies, remplies de leucocytes et de bactéridies. Autour de la lésion, on trouve un œdème plus ou moins étendu, dans lequel se voient des bactéridies remarquables par leur longueur.

La pustule maligne est constituée, au début, par une lésion gangreneuse, non suppurative. Plus tard, des microbes pyogènes envahissent les tissus malades, de sorte qu'au douzième ou au quinzième jour on ne rencontre plus sur les coupes que des microcoques, et on ne peut retrouver les bactéridies (Cornil).

Lewin a étudié avec soin les modifications qui surviennent, chez le cobaye et le rat blanc, au niveau du foyer d'inoculation. Au bout de 4 heures, on voit se produire une substance hyaline ; les cellules et leurs noyaux subissent la dégénérescence hydropique (Ziegler). En même temps accourent des leucocytes polynucléés, qui peuvent pénétrer au milieu des amas bacillaires ou les entourer, mais qui ne sont pas capables d'englober les microbes : ceux-ci périssent par une véritable digestion extracellulaire et, au bout de 24 heures, on trouve de nombreuses bactéridies dégénérées, souvent entourées d'une sorte de capsule. Le deuxième jour, on voit se produire des figures karyokinétiques au niveau de l'endothélium des veinules, puis des cellules conjonctives. A partir de ce moment, si l'on observe sur le rat, la lésion se répare : les bacilles périssent et les cellules migratrices sont détruites par les cellules fixes.

**Altérations viscérales.** — Les altérations du *tube digestif* sont extrêmement fréquentes. Les parties supérieures sont généralement intactes; les lésions portent sur l'estomac et l'intestin. Tantôt elles surviennent à la suite d'une pustule externe et, dans ce cas, leur nature avait été reconnue par les anciens observateurs (Fournier, Chaussier, Rayer); tantôt elles sont primitives et n'ont pas été tout d'abord rattachées à leur vraie cause.

Wahl[1] en 1861 et Recklinghausen en 1864, qui en donnèrent la première description, y virent une affection particulière. Buhl en rapporta un cas en 1868, et, 3 ans plus tard, Waldeyer discuta l'origine charbonneuse de ces mycoses intestinales. C'est à Münch[2] de Moscou que revient le mérite d'avoir établi définitivement leur véritable nature; sur 28 sujets morts du charbon, 11 fois il trouva des lésions semblables à celles qu'avaient décrites Buhl et Waldeyer. A partir de ce moment, l'histoire du charbon intestinal s'enrichit de nombreux travaux parmi lesquels nous citerons ceux de Wagner, Leube et Müller, Albrecht, Bouisson[3].

L'estomac est rarement atteint, 1 fois sur 7, d'après Wagner. Les lésions sont d'ailleurs variables; tantôt ce sont de simples ecchymoses, tantôt des lésions gangreneuses, tantôt des plaques saillantes, rouge foncé, ecchymotiques, ressemblant à des furoncles (Straus) et offrant, autour d'un centre noir, une zone hypérémiée et ecchymotique. Quelquefois, enfin, la muqueuse est infiltrée d'une sérosité tremblotante et gélatiniforme (Frænkel).

D'après Cornil et Babes, il y a une chute de l'épithélium au niveau des ecchymoses; les glandes tubulées sont dilatées, remplies de filaments très

(1) WAHL, Ueber einen Fall von Mycose des Magens. *Virchow's Archiv*, 1861.
(2) MÜNCH, Mycosis intestinalis und Milzbrand. *Centralbl. f. med. Wissensch.*, 1871.
(3) BOUISSON, Charbon intestinal chez l'homme. *Arch. de méd. expér.*, 1889.

larges et entourées de cellules rondes, surtout abondantes dans les parties sous-jacentes.

Au niveau de l'intestin, les lésions sont semblables; elles occupent surtout l'intestin grêle, particulièrement la partie supérieure du jéjunum, envahissant quelquefois le côlon, en tout cas, siégeant de préférence au bord opposé à l'insertion du mésentère.

De même que dans l'estomac, on rencontre tantôt des ecchymoses, tantôt des plaques gangreneuses, tantôt une infiltration gélatiniforme, pouvant envahir également le tissu cellulaire rétro-péritonéal.

Les lésions gangreneuses rappellent quelquefois l'aspect du furoncle ou de la pustule maligne. Souvent les parties superficielles sont ulcérées. Quelquefois même le sphacèle s'étend en profondeur et peut amener une perforation, comme dans une observation, déjà ancienne, de Gaujot. L'intestin est épaissi par places, présentant parfois de grandes plaques rouges qui peuvent avoir jusqu'à 20 centimètres de long (Bouisson); souvent les plaques de Peyer, au milieu de l'infiltration ambiante, paraissent déprimées.



Fig. 6. — Coupe du foie, dans l'infection charbonneuse; disposition des bactéridies suivant la direction du courant sanguin. — Gr. 750 D.

Au microscope, on constate que l'épithélium est tombé; au niveau des glandes il ne persiste que sur quelques points et particulièrement au fond des culs-de-sac. Les villosités sont élargies; la muqueuse et la sous-muqueuse sont infiltrées d'un exsudat séro-purulent et sanguinolent; la musculeuse est altérée et dissociée par les extravasats; les capillaires sont gorgés de sang. Notons enfin que les parties superficielles sont infiltrées de microcoques.

Les ganglions mésentériques sont injectés, volumineux, d'un rouge noirâtre; ils sont remplis de parasites. Souvent les branches d'origine de la veine porte contiennent une quantité énorme de bactéridies.

Le péritoine est hyperémié; par places il peut renfermer de la sérosité tremblotante. Dans un cas rapporté par Marchand, l'intestin paraissait sain, mais il existait une énorme infiltration œdémateuse et chyleuse du mésentère et des tissus rétro-péritonéaux; le péritoine contenait une certaine quantité de liquide chyliforme; les gros vaisseaux lymphatiques et le canal thoracique renfermaient un liquide sanguinolo-purulent. Les bactéridies, fort nombreuses dans le système lymphatique, étaient assez rares dans le sang. Il s'agissait donc d'un cas de charbon dans lequel les spores ingérées avaient traversé la muqueuse intestinale sans déterminer d'altération appréciable et s'étaient développées dans le système lymphatique.

Lorsque l'infection s'est faite par les *voies respiratoires*, on trouve souvent des altérations au niveau de la muqueuse trachéo-bronchique. Le poumon peut être hépatisé et son tissu infiltré d'œdème. La plèvre peut contenir un ou deux

litres de liquide (Eppinger). Mais les lésions sont généralement moins marquées : tout se borne à des ecchymoses et à des extravasats sanguins. Au microscope, on voit les espaces lymphatiques péri-vasculaires remplis de bactéridies; l'épithélium de la muqueuse résiste d'abord, puis il est soulevé par l'infiltration sanguine, se nécrose et se détruit.

Dans quelques cas, l'appareil respiratoire paraît normal, aussi la porte d'entrée passe-t-elle facilement inaperçue. Par contre, les ganglions bronchiques sont altérés : ils sont tuméfiés, et présentent sur la coupe de nombreux points hémorragiques; enfin on peut encore trouver une infiltration gélatiniforme au niveau du tissu cellulaire médiastin ou sous-pleural.

Comme dans la plupart des maladies infectieuses, on peut observer dans le charbon des hémorragies multiples. En dehors de celles que nous avons déjà fait connaître, nous signalerons la possibilité d'hémorragies cérébrales et méningées. Lucas a vu une hémorragie du noyau lenticulaire. Dans un cas, nous avons trouvé (1) un vaste épanchement occupant toute la pie-mère encéphalique et une partie de la pie-mère spinale; le liquide renfermait d'innombrables bactéridies.

Sur la coupe de tous les tissus vasculaires, on observe généralement un très grand nombre de bactéridies. Elles sont abondantes, non dans les gros vaisseaux, mais dans les capillaires, surtout dans ceux du foie (fig. 14), de la rate et des reins; on en trouve aussi en grande quantité dans ceux du poumon, ce qui s'explique par leur avidité pour l'oxygène. Dans les capillaires, la plupart des bactéridies sont disposées de façon que leur grand axe soit parallèle aux parois, c'est-à-dire qu'elles se placent suivant la direction du courant sanguin.

D'après Pavone (2), les cellules hépatiques seraient fréquemment altérées (dégénérescence graisseuse, hyaline, foyers de nécrose), ainsi que les endothéliums des capillaires et des veines. Toutes ces cellules renfermeraient des bactéridies modifiées et de forme bizarre.

Au niveau de la rate, on voit, d'après Bezançon, des foyers nécrotiques et on constate que, dans les corpuscules de Malpighi, les lymphocytes sont transformés en leucocytes mononucléaires dont plusieurs sont désintégrés.

Dans un cas à évolution assez lente, Cornil a trouvé une néphrite aiguë avec glomérulite et exsudats intracanaliculaires.

La moelle des os est le siège d'une abondante prolifération cellulaire, portant surtout sur les leucocytes mononucléés, dont plusieurs subissent diverses variétés de dégénérescence (3).

Les ganglions lymphatiques de la région envahie sont volumineux, d'une coloration rouge brun, quelquefois tachetés d'ecchymoses et entourés d'une infiltration œdémateuse. L'étude microscopique en a été faite avec beaucoup de soin par Bezançon et Labbé (4). Des bactéridies se voient dans tous les ganglions; elles sont surtout abondantes dans ceux qui correspondent au point

(1) Roger et Crochet, Hémorragie méning e d'origine charbonneuse. *Soc. médic. des Hôp.*, 2 mars 1894.

(2) Pavone, Studio istologico e batteriologico del fegato nella infezione carbonchioso umana e sperimentale, accompagnata da nuove studi sulla morfologia del B. Anthracio. — Taranto, 1889.

(3) Roger et Josué, Des modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse. *Soc. de biol.*, 17 juillet 1897.

(4) Bezançon et Labbé. Étude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales, *Archives de médecine expérimentale*, 1898.

d'entrée du virus. Ce caractère peut servir à retrouver la région où l'infection s'est produite.

Outre les lésions cellulaires que le microscope révèle, il se produit dans l'infection charbonneuse divers troubles qu'on peut mettre en évidence par l'analyse chimique.

Nous avons étudié, à ce point de vue, les hydrates de carbone. Pendant la période fébrile de la maladie charbonneuse, le glycogène hépatique oscille dans des limites normales; le sang renferme un peu moins de sucre que chez les animaux sains, mais les différences sont légères; on trouve 0,7 à 1 gramme, au lieu de 1,25 à 1,40 pour 1000. A la deuxième période, quand apparaissent les symptômes graves et surtout quand l'hypothermie vient remplacer l'hyperthermie, on voit le glycogène hépatique diminuer et disparaître; au contraire, le sucre augmente dans le sang et atteint 2,2 à 3 grammes pour 1000.

Ces résultats peuvent avoir un certain intérêt; car, l'action du foie sur les poisons variant parallèlement à sa richesse en glycogène, on voit que le rôle antitoxique dévolu à cet organe persiste jusqu'à une période avancée de l'infection charbonneuse.

***Physiologie pathologique.*** — Nous serons bref sur la physiologie pathologique du charbon, la plupart des faits qui s'y rapportent ayant déjà été exposés dans l'histoire générale de l'infection.

On sait, par exemple, que c'est l'étude de la bactéridie charbonneuse qui a permis d'établir la variabilité des virus, et qui a fait reconnaître qu'on peut, par différents procédés, exalter ou diminuer la virulence des microbes.

Nous reviendrons, à propos des vaccinations, sur les moyens qu'on met en œuvre pour atténuer le charbon. Quand on veut l'exalter, on a recours à des inoculations en série sur des animaux sensibles ou même sur des animaux doués d'une certaine résistance (Malm).

D'une façon générale la virulence diminue dans les cultures artificielles; elle augmente, d'après Chauveau, dans les bouillons additionnés de sang frais.

Suivant la virulence de la culture et suivant la résistance de l'animal, on voit l'inoculation charbonneuse produire des effets différents, c'est-à-dire donner lieu à une lésion locale ou tendre à se généraliser.

Dans certains cas, le microbe envahit l'organisme avec une rapidité très grande. Colin, Rodet inoculent le charbon sous la peau de l'oreille, puis ils amputent le pavillon. Souvent, au bout de 5 minutes, l'envahissement est déjà produit et l'animal succombe au charbon. Ailleurs, l'amputation pratiquée au bout de 3/4 d'heure réussit à sauver l'animal (Nissen).

La variabilité des résultats tient, pour une part, au mode de pénétration du virus. Il ressort en effet des recherches de Wyssokowitsch que les bactéridies n'entrent pas directement dans les vaisseaux sanguins; elles cheminent par les voies lymphatiques, atteignent les ganglions qui peuvent les arrêter; après les avoir franchis, elles suivent les vaisseaux lymphatiques efférents et envahissent le sang.

Les ganglions lymphatiques constituent donc une barrière de second plan : ils s'opposent au cheminement des bactéridies qui ont franchi l'obstacle formé par la lésion locale.

Étudions par quel procédé cette lésion locale peut entraver l'infection.

L'homme représente, à ce point de vue, un bon sujet d'étude, puisque la pustule maligne n'est souvent suivie d'aucune généralisation. Pour expliquer ce fait, Metchnikoff invoque la *phagocytose*, mais ce processus n'est pas net au niveau de la pustule maligne; Ziegler n'a jamais constaté de bactéridies dans les cellules et Koch fait remarquer que les bactéridies mortes se trouvent dans la partie centrale, où les leucocytes sont rares, tandis que les parasites sont vivants à la périphérie où s'accumulent les cellules rondes. Enfin Karg (1) rapporte une observation où il a trouvé d'abondants phagocytes, ce qui n'empêcha pas le malade de succomber; il est vrai que la mort était peut-être due à une infection surajoutée par le streptocoque. D'un autre côté, Palm (2) ne vit pas de phagocytose en étudiant un cas terminé par la guérison.

Devant ces faits, Baumgarten conclut que l'histoire de la pustule maligne est le meilleur exemple à citer contre la docrine phagocytaire.

Par contre, la phagocytose s'observe très nettement quand on étudie le charbon des animaux. C'est ainsi qu'au niveau du poumon, Hildebrandt (3) a vu les bactéridies traverser l'épithélium des alvéoles et être absorbées par les cellules pigmentaires. Tchistovitch (4) a constaté également dans cet organe une phagocytose énergique.

D'après Werigo (5), les bactéridies, injectées dans les veines, sont entraînées par les leucocytes qui les amènent dans les organes, où elles sont détruites au moins en partie : c'est le foie qui joue le principal rôle; en seconde ligne se place la rate. Voilà un résultat, basé sur de minutieuses recherches histologiques, qui cadre assez bien avec les expériences de Bardach (6). D'après cet auteur, l'ablation de la rate diminue la résistance naturelle du chien et rend le lapin incapable de résister à un virus atténué, comme le premier vaccin. Mais ces faits n'ont pas été absolument confirmés et le rôle protecteur de la rate ne semble pas établi d'une façon définitive; il est, en tout cas, bien moins important que le rôle du foie.

Pour mettre en évidence l'action du foie sur la bactéridie charbonneuse, nous avons injecté des dilutions de cultures très virulentes, comparativement par les veines périphériques et par la veine porte (7). Nous avons trouvé que $0^{cc},25$ d'une culture diluée à 1 pour 2000, c'est-à-dire 1/8 de millimètre cube de la culture primitive est une dose sûrement mortelle quand on l'introduit dans une veine. D'un autre côté on peut, sans tuer l'animal, injecter par la veine porte jusqu'à 4 centimètres cubes d'une dilution à 1 pour 500, c'est-à-dire 8 millimètres cubes de culture. Le foie est donc capable d'arrêter et de neutraliser 64 doses mortelles. Il y a là une action protectrice d'une puissance tout à fait extraordinaire.

Quelques auteurs ont prétendu que chez les animaux placés dans de mau-

(1) KARG, Das Verhalten der Milzbrandbacillen in der pustula maligna. *Fortschritte der Medicin*, 1888.

(2) PALM, Zur Histologie der äusseren Milzbrandkarbunkels. *Inaug. dissert.*, Tübingen, 1887.

(3) HILDEBRANDT, Exp. Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und der Lunge aus. *Ziegler's und Nauwerck's Beiträge zur patholog. Anat. und Physiol.*, Bd II, 1888.

(4) TCHISTOVITCH, Des phénomènes de phagocytose dans les poumons. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889.

(5) WERIGO, Développement du charbon chez le lapin. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.

(6) BARDACH, Rôle de la rate dans les maladies infectieuses. *Ibid.*, 1889 et 1891.

(7) ROGER, Sur le rôle protecteur du foie contre l'infection charbonneuse. *Soc. de biologie*, 1897. — Les organes protecteurs contre les infections. *La Presse médicale*, 1898.

[G.-H. ROGER.]

vaises conditions, la phagocytose ne peut s'exercer; elle est arrêtée, dit-on, chez la poule qu'on refroidit, chez la grenouille qu'on réchauffe; elle est suspendue par le chloral, l'antipyrine; dans tous ces cas, la résistance est diminuée.

La conception phagocytaire, qui contient incontestablement une grande part de vérité, se trouve parfois en défaut. Czaplenski chez le pigeon, Holmfeld et Lewin chez le rat et le cobaye, Fischel chez la grenouille et le crapaud, Netschezeff chez le chien, ont observé la dégénérescence et la mort des bactéridies en dehors des éléments cellulaires. On est conduit dès lors à chercher si l'immunité ne dépend pas, pour une part, des propriétés bactéricides du sérum. Celles-ci sont assez marquées chez le lapin et expliquent comment Pekelharing a pu voir s'atténuer et périr des bactéridies qu'il avait introduites dans le tissu cellulaire de cet animal, après les avoir enfermées dans de petits sacs de parchemin.

Behring a démontré que l'immunité des rats blancs tient à l'alcalinité de leur sang; les recherches de Hankin ont confirmé ce fait et ont établi que cette alcalinité est due à la présence d'une globuline. En injectant sous la peau des solutions acides, on permet à la bactéridie de se développer et l'on voit succomber les rats ainsi traités; il est possible aussi que le surmenage, qui diminue la résistance de ces animaux à l'infection charbonneuse, agisse en modifiant la réaction de leurs humeurs (1). Réciproquement, Fodor avait soutenu qu'en augmentant l'alcalinité du sang, chez des lapins, au moyen du bicarbonate de soude, on rendait ces animaux réfractaires au charbon; les expériences ultérieures de Behring et de Chor n'ont pas confirmé ce résultat.

Mêmes contradictions au sujet d'un fait découvert par Ogata et Jasuhara (2) qui, s'il se fût confirmé, aurait eu une importance capitale. Ces expérimentateurs ont prétendu que le charbon perd sa virulence dans le sang de la grenouille, du chien et du rat blanc, et devient incapable de tuer la souris. Ils ont soutenu aussi qu'on peut empêcher le développement du charbon en injectant à une souris une goutte de sang de grenouille; le sang du chien et du rat blanc agit de même, à la condition d'être employé à dose plus élevée; le sang du veau reste sans action. Enfin par un chauffage à 45 degrés, prolongé pendant une heure, le sang perd ses propriétés thérapeutiques. Ogata a pu isoler dans le sang du chien la substance protectrice : c'est une matière soluble dans la glycérine et précipitable par l'alcool. Vers la même époque, Sanarelli arrivait à des résultats semblables en étudiant la lymphe de la grenouille.

Voici maintenant une série de faits contradictoires : Serafini et Erriquez n'ont pu sauver des animaux inoculés, ni prolonger leur existence en leur injectant du sérum d'animaux naturellement réfractaires; même insuccès dans les expériences de Enderlen, dans celles de Bergonzine qui se servait du sérum de chiens dont l'immunité avait été augmentée par des inoculations préventives, dans celles de Petermann, qui employa des extraits glycérinés du sérum de chien. Rudenko, opérant avec du sang et du sérum de grenouille, ne réussit pas davantage.

(1) Les expériences de M. Drouin (Thèse de Paris, 1892, p. 95 et 147) démontrent, en effet, que le surmenage diminue, chez les rats, la réaction alcaline du sang total et du sérum et augmente l'acidité réelle de ce dernier.

(2) Les recherches de Ogata et Jasuhara se trouvent exposées dans un article de Loeffler : Neuere Arbeiten über Immunisirungs bezw. Heilungsversuche bei Thieren gegenüber der Infection mit Milzbrand, Tetanus, und Diphterie Bacillen. *Centralb. f. Bakt.*, 1891.

Devant des résultats négatifs aussi nombreux, nous sommes bien forcés d'admettre que, sauf pour le sérum du rat blanc dont l'action thérapeutique est indéniable (1), il a dù se glisser une cause d'erreur dans les expériences de Ogata et Jasuhara. Nous ne nous croyons pas autorisé, pour cela, à dénier toute importance aux propriétés bactéricides des humeurs; leur rôle ressort en effet d'un grand nombre d'expériences et particulièrement de celles qu'a publiées M. Phisalix (2). Cet auteur a reconnu tout d'abord qu'à la suite de l'inoculation sous-cutanée de charbon très atténué, les bactéridies persistent longtemps dans l'organisme; il les retrouve encore au bout de 72 jours dans les ganglions lymphatiques voisins du point inoculé, tandis que les cultures du sang et des organes restent stériles. L'auteur en conclut que les cellules ne sont pas capables de détruire les microbes, et que la protection de l'organisme résulte des influences nocives exercées par le sang ou les produits d'exsudation sur la vitalité du bacille. Réciproquement, en inoculant du charbon virulent à un animal peu sensible, comme le rat, M. Ménétrier a vu les spores charbonneuses persister dans l'organisme pendant deux mois.

L'inoculation des virus atténués a permis à M. Phisalix de créer un véritable *charbon chronique*. Parmi les faits intéressants que l'étude de cette forme nouvelle lui a révélés, nous signalerons le suivant : si on laisse jeûner pendant un jour les animaux qui ont reçu les virus affaiblis et qui paraissent bien portants, ou si on les soumet à l'influence du froid, leur résistance se trouve diminuée et ils succombent en 24 heures, soit à une infection du sang, soit, ce qui est plus rare, à une broncho-pneumonie charbonneuse. M. Phisalix a constaté encore que, par son séjour dans les ganglions lymphatiques, la bactéridie charbonneuse se modifie profondément; elle se fragmente et se présente sous l'aspect de microcoques; en même temps sa virulence diminue dans des proportions considérables. Il y a là un procédé très curieux pour obtenir des agents dont l'inoculation détermine un charbon chronique. Un virus atténué qui fait encore périr le cobaye en 48 heures ne tuera plus les animaux de cette espèce qu'au bout d'un temps fort long, quand il aura séjourné de 20 à 30 jours dans les ganglions lymphatiques d'un lapin vivant.

De nombreuses recherches, poursuivies sur la grenouille, démontrent encore l'influence de l'état chimique de l'organisme dans le mécanisme de l'immunité. Lubarsch a fait voir que la bactéridie virulente s'atténue quand on l'inocule sous la peau de la grenouille; le même résultat s'observe, d'après Petruschky (3) quand les microbes ont été placés dans de petits sacs qui permettent la diffusion des liquides interstitiels, mais empêchent l'arrivée des leucocytes. Enfin Voswinkel (4) a réalisé une expérience fort ingénieuse qui établit nettement l'action bactéricide des tissus ou des liquides interstitiels; il inocule le charbon à des grenouilles dont le sang a été remplacé par de l'eau salée; les microbes s'atténuent et périssent, comme chez les grenouilles normales.

(1) METCHNIKOFF et ROUX, Sur les propriétés bactéricides du sang du rat. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

(2) PHISALIX, Étude expér. du rôle attribué aux cellules lymphatiques dans la protection de l'organisme contre l'invasion du bacillus anthracis. *Comptes rendus*, 1890. — Nouvelles recherches sur la maladie charbonneuse. Production exp. d'un charbon chronique. *Arch. de médecine exp.*, 1891.

(3) PETRUSCHKY, Untersuchungen über die Immunität des Frosches gegen Milzbrand. *Ziegler und Nauwerck's Beiträge z. path. Anat.*, Bd III, 1888.

(4) VOSWINKEL, Ueber Bacterienvernichtung in Froschkörper. *Fortschr. d. Medicin.*, 1890.

[*G.-H. ROGER.*]

Les expériences de Bakunin et Boccardi [1] mettent bien en évidence l'action protectrice du sérum. D'après ces auteurs le sérum du pigeon possède un pouvoir bactéricide très marqué vis-à-vis de la bactéridie charbonneuse; si on soumet ces animaux à des saignées multiples, on ne diminue pas leur résistance à l'infection : c'est que le sang reste encore capable de détruire les bacilles. Si l'on fait jeûner des pigeons, leur sérum devient un bon milieu de culture pour la bactéridie charbonneuse et on constate en même temps que leur immunité est abolie. Chez un seul pigeon, le jeûne ne modifia pas l'action bactéricide du sang et cet animal, inoculé avec du virus charbonneux, ne contracta pas la maladie.

L'étude des modifications que la vaccination détermine dans le sérum n'a donné lieu qu'à un petit nombre de travaux. En 1887, M. Metchnikoff annonça que la bactéridie s'atténue dans le sang des moutons rendus artificiellement réfractaires; l'année suivante, M. Gameleïa constata que pendant la fièvre vaccinale et dans les 14 jours qui lui font suite, l'humeur aqueuse est devenue bactéricide; enfin, Nuttal reconnut que le sang défibriné d'un mouton vacciné détruit plus de microbes que le sang d'un mouton neuf. Il ressort des recherches de M. de Christmas [2] que, dans les organes des lapins rendus réfractaires, on trouve des substances antiseptiques, solubles dans la glycérine et précipitables par l'alcool; ces substances mélangées à du bouillon empêchent le développement de la bactéridie charbonneuse.

**Action des produits solubles.** — Dans les cas où l'infection charbonneuse fait périr l'individu atteint, on ne trouve pas dans les viscères d'altérations capables d'expliquer la terminaison funeste; on constate seulement l'envahissement du système circulatoire par les bactéridies. Comment celles-ci amènent-elles la mort? On ne peut plus invoquer, avec Toussaint, une obstruction mécanique des capillaires. Faut-il incriminer la soustraction de l'oxygène ou, comme l'avait pensé Bollinger, l'excès d'acide carbonique? Les expériences de Nencki ont démontré que, chez l'animal charbonneux, la puissance respiratoire du sang est normale. Reste la théorie de l'intoxication : M. Chauveau a donné à cette idée un appui expérimental, en montrant que l'injection de 100 grammes de sang provenant d'un mouton charbonneux, détermine chez un mouton algérien vacciné la mort rapide avec diarrhée.

Puis on a cherché à préciser les caractères de la toxine et, comme toujours, on a commencé par chercher des alcaloïdes, plus tard des albuminoïdes. Hoffa [3] obtint une ptomaïne, d'ailleurs peu toxique, qui a été retrouvée par Sidney Martin et par Lando Landi. A la suite des travaux de Brieger et Frænkel, les recherches furent orientées dans une autre voie. S. Martin prépara une proto- et une deutéro-albumose, dont $0^{gr},3$ tuaient une souris de 22 grammes. Mais Petermann déclare que l'anthrax-albumose n'est pas toxique et, d'un autre côté, Hankin et Werbrook soutiennent que, contrairement aux autres poisons microbiens, elle n'agit que sur les animaux réfractaires à l'infection.

Les importants travaux de Marmier conduisent à des résultats fort précis. Le

(1) Bakunin e Boccardi, Ricerche sul la proprieta battericida del sangue in diversi stati dell' organisma. *La Riforma medica*, 1891.

(2) De Christmas, Études sur les substances microbicides du sérum et des organes d'animaux à sang chaud. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

(3) Hoffa, Ueber die Natur des Milzbrandgiftes. Wiesbaden, 1886.

poison est contenu dans le protoplasma bactéridien et y reste inclus si la culture est faite dans des conditions eugénésiques; il diffuse dans le milieu, si le microbe est placé dans des conditions défavorables. Injecté aux animaux, le poison provoque de la fièvre, puis de la diarrhée, de l'hypothermie et entraîne la mort dans le collapsus. Le cobaye est beaucoup plus résistant que le lapin, résultat fort intéressant qui explique pourquoi le lapin est si sensible au charbon, malgré le haut pouvoir bactéricide de son sang.

Outre le poison que nous venons d'indiquer, le protoplasma de la bactéridie renferme une matière pyogène (Buchner) et contient également des substances vaccinantes, ainsi que nous l'avons établi dans des recherches déjà anciennes (1). Si MM. Roux et Chamberland (2) ont réussi à vacciner les moutons avec du sang stérilisé par la chaleur, ils ont échoué en filtrant le sang sur de la porcelaine. C'est peut-être parce que, dans le premier cas, le liquide contenait encore les bactéridies mortes. Il est probable, cependant, que dans certaines conditions la matière vaccinante quitte le protoplasma microbien et se répand dans le milieu ambiant. On conçoit ainsi que Petermann ait pu conférer aux animaux une immunité passagère en leur injectant des cultures faites dans le sérum de bœuf, et débarrassées de microbes par le filtre de porcelaine.

D'après Hankin la bactéridie sécrète une albumose qui, à petite dose, confère l'immunité aux lapins et aux souris, et, à haute dose, augmente la réceptivité de ces animaux.

Enfin nous rappellerons que plusieurs expérimentateurs ont pu combattre l'infection charbonneuse en injectant simultanément un autre microbe (exp. de Emmerich, Pawlowski, Bouchard). Aussi Baumgarten suppose-t-il, non sans raison, que l'évolution favorable de la pustule maligne tient en partie à la présence de microbes pyogènes qui entravent la végétation de la bactéridie; on comprend ainsi pourquoi l'œdème malin est toujours plus grave. Cette conception trouve un appui dans les expériences de Bergonzini (3) qui, en opérant sur des lapins, a reconnu que les lésions produites par des inoculations sous-cutanées de staphylocoques entravent la pénétration de la bactéridie dans le sang et empêchent la généralisation de l'infection. Il faut remarquer cependant que dans certains cas l'association microbienne est défavorable. Parfois, en inoculant la bactéridie en même temps qu'un autre microbe, on obtient des résultats qui diffèrent suivant l'espèce animale; c'est ainsi que les cultures stérilisées du *B. prodigiosus* entravent et empêchent le développement du charbon chez le lapin et le favorisent chez le cobaye (4).

On a pu aussi conférer l'immunité contre le charbon ou guérir la maladie, soit en inoculant au préalable un microbe vivant, comme le streptocoque de l'érysipèle (Emmerich), soit en se servant de matières solubles et particulièrement des cultures stérilisées du bacille de Friedländer (Buchner) ou des toxiques de la putréfaction (Kostjurin et Kraïnsky). Il est intéressant de rapprocher

(1) Exp. rapportées dans le livre de M. Bouchard, Thérapeutique des maladies infectieuses. Paris, 1889, p. 131.

(2) Roux et Chamberland, Sur l'immunité contre le charbon conférée par des substances chimiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

(3) Bergonzini, Contributo sperimentale allo studio dei mezzi che l'organismo oppone all' infezione. *La Rassequa di Sc. med.*, 1890.

(4) Roger, Influence des produits solubles de B. prodigiosus sur l'infection charbonneuse. *Soc. de biol.*, 18 mai 1895.

[*G.-H. ROGER.*]

de ces faits les recherches de Hüppe et Wood qui ont trouvé dans l'air et dans l'eau un saprophyte analogue au charbon, mais n'ayant aucune action pathogène; ce microbe possédait pourtant la propriété de vacciner contre l'infection charbonneuse.

**Passage de la bactéridie dans les sécrétions; transmission intra-placentaire.** — Il nous reste à rechercher maintenant par quelles voies s'élimine la bactéridie quand elle a envahi l'organisme.

Les bactéridies passent dans la salive, le lait, la bile, la sueur, les matières fécales. Dans l'urine elles sont peu nombreuses, sauf lorsqu'il existe des hémorragies rénales. Boccardi prétend même que, s'il n'est pas altéré, le rein représente une barrière infranchissable; après ligature des vaisseaux, il se produit des hémorragies qui permettent aux microbes de sortir du système vasculaire; mais le passage dans les tubes urinifères n'est possible que si leur paroi s'est rompue.

Ces faits nous amènent à rechercher si l'agent du charbon peut traverser les vaisseaux du placenta et *passer de la mère au fœtus*. Les premiers expérimentateurs qui abordèrent ce problème, Brauell, Davaine, Bollinger n'obtinrent que des résultats négatifs, et regardèrent le placenta comme un filtre parfait.

En 1882, Straus et Chamberland publièrent quelques faits qui semblaient encore confirmer les observations anciennes; mais, continuant leurs études, ces auteurs reconnurent que, dans quelques cas, la transmission est possible. Seulement la quantité de bacilles qui passent au fœtus est extrêmement minime, aussi ne réussit-on pas à les déceler lorsqu'on pratique un simple examen microscopique; il faut avoir recours à la culture ou à l'inoculation, ensemencer ou inoculer de grandes quantités de sang ou de gros fragments d'organes. En opérant ainsi sur vingt-six fœtus, Straus et Chamberland [1] démontrèrent chez quatorze la présence de bactéridies. Les mêmes auteurs reconnurent, comme l'avait déjà noté Brauell, que les fœtus ne présentent aucune altération et que notamment le sang n'offre pas l'aspect agglutinatif qu'on observe chez les animaux qui succombent au charbon.

Ces expériences eurent un grand retentissement et suscitèrent nombre de travaux qui vinrent les confirmer; tels sont ceux de Perroncito, de Koubassoff, de Birsh-Hirschfeld, de Latis, etc.

Il existe enfin quelques observations intéressantes parce qu'elles ont été recueillies chez l'homme. Une des premières est due à Marchand [2] : une femme mourut du charbon peu d'heures après l'accouchement; 4 jours plus tard l'enfant succomba à la même maladie; il y avait de nombreuses bactéridies dans le placenta et on trouva des ulcérations au niveau des villosités choriales. Paltauf [3] rapporte un cas où l'on découvrit des bacilles dans le poumon d'un fœtus de 5 mois, provenant d'une femme atteinte du charbon. Dans deux faits observés par Eppinger et dans un autre dû à Morisani, les résultats furent négatifs.

(1) Straus et Chamberland, Transmission de quelques maladies virulentes, en particulier du charbon, de la mère au fœtus. *Arch. de physiologie*, 1883.
(2) Marchand, Ueber einen merkwürdige Fall von Milzbrand bei einer Schwangeren mit tödtlicher Infection des Kindes. *Virchow's Archiv.*, Bd CIV, 1887.
(3) Paltauf, *Wiener med. Wochenschrift*, 1888.

Il est difficile d'établir quelle est la fréquence de la transmission intraplacentaire du charbon. La statistique ne peut donner que des résultats illusoires [1]. Si la bactéridie ne passe de la mère au fœtus que d'une façon variable, c'est que les faits en apparence identiques sont en réalité dissemblables, et que l'expérience est modifiée, à notre insu, par diverses conditions qui entravent ou favorisent le passage. Or, pour que le charbon puisse se transmettre au fœtus, il est indispensable qu'il existe des altérations placentaires; le placenta normal, comme le rein normal, oppose au microbe une barrière infranchissable. M. Malvoz [2], à qui l'on doit ce résultat, fait remarquer que les bactéridies envahissent plus facilement le fœtus du cobaye que celui du lapin, ce qui s'explique par une plus grande fréquence des altérations placentaires chez le premier de ces animaux.

L'étude du charbon a pu encore servir à démontrer expérimentalement la réalité de la loi que Colles a établie pour la syphilis. Lingard [3] a inoculé le charbon à des fœtus de lapines, contenus dans l'utérus : les mères ne furent pas contaminées et pourtant elles acquirent une immunité parfaite qui existait encore au bout de 8 mois. Dans quelques cas, comme lors de syphilis par conception, la mère contracte l'infection charbonneuse; il existe alors des altérations placentaires au niveau desquelles on peut suivre le passage des bacilles. Quand la mère résiste, les agents pathogènes siègent exclusivement dans les vaisseaux fœtaux du placenta.

**Vaccination.** — Il est un fait qui domine toute l'histoire du charbon, c'est que la virulence de la bactéridie n'est pas fixe; on peut, comme pour bien d'autres microbes, la diminuer ou l'accroître dans des proportions extraordinaires. La plupart des substances qui détruisent le charbon sont capables, si leur action est moins énergique, d'affaiblir ou d'abolir son pouvoir pathogène. Le virus ainsi atténué pourra être impunément introduit dans l'organisme, l'animal résistera, et, à la suite de cette inoculation, il deviendra capable de supporter un virus plus énergique qui tue les animaux non préparés. On arrive ainsi, en opérant progressivement, à rendre les animaux réfractaires à des virus de plus en plus forts. Tel est le principe de la vaccination pastorienne.

Bien des procédés permettent d'atténuer le charbon; quelques-uns n'ont qu'un intérêt théorique; c'est ainsi que la bactéridie s'atténue dans le corps de la grenouille (Lubarsch), ou quand on la cultive dans le sang de moutons vaccinés (Metchnikoff). Elle s'atténue également sous l'influence de la lumière solaire (Arloing), des antiseptiques et particulièrement de l'acide phénique à 1/800 et du bichromate de potasse à 1/1500 (Roux et Chamberland), sous l'influence de l'oxygène comprimé (Chauveau et Wosnessenski) et surtout de la chaleur (Pasteur).

C'est à Toussaint que revient le mérite d'avoir essayé le premier de vacciner les animaux contre le charbon; il chauffait du sang à 55° pendant 10 minutes, et pensait tuer ainsi les bactéridies; en inoculant ce sang, il voyait périr un certain

(1) Roger, L'hérédité dans les maladies infectieuses. *Gazette hebdomadaire*, 1889.

(2) Malvoz, Sur la transmission intraplacentaire des micro-organismes. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888. — Le passage des micro-organismes au fœtus. *Ibid.*, 1889.

(3) Lingard, Ein Beiträg zur Kenntniss der Schutzimpfung gegen Anthrax. *Fortschr. d. Medicin.*, 1889.

[G.-H. ROGER.]

nombre d'animaux, mais ceux qui résistaient étaient devenus réfractaires. Toussaint croyait vacciner avec les produits stérilisés de la bactéridie; en réalité il vaccinait avec des microbes atténués. C'est ce que démontra Pasteur, qui, en soumettant les cultures à l'action de la chaleur, arriva à créer des vaccins qu'on peut graduer exactement.

Pasteur fait une culture à 42°; le microbe se développe, mais ne donne pas de spores et sa virulence diminue de plus en plus. Si, au bout d'un certain temps qu'il a séjourné à 42°, on reporte le microbe modifié dans un milieu nouveau et qu'on le place à une température favorable, il se développe, donne des spores, mais conserve le degré d'atténuation auquel il était parvenu. En partant de ce principe, Pasteur prépare deux vaccins; l'un, dit premier vaccin, provient d'un microbe qui est resté de 15 à 20 jours à 42°; il tue encore le cobaye d'un jour, mais reste sans action sur le cobaye adulte; en le faisant passer successivement par des cobayes de plus en plus âgés, on peut arriver à lui rendre son pouvoir pathogène. Le deuxième vaccin ne séjourne que 10 à 12 jours à 42°; il tue la souris, le cobaye, et quelquefois le lapin.

Nous ne pouvons décrire les nombreuses méthodes employées pour préparer également des vaccins charbonneux. M. Chauveau en a fait connaître deux : l'une où l'atténuation est obtenue en chauffant pendant 3 ou 4 heures à 47° une culture âgée de 24 heures et qui, depuis son ensemencement, a été maintenue à 42°; l'autre repose sur l'emploi de l'oxygène comprimé. Par des procédés très ingénieux M. Chauveau est arrivé à créer de véritables *races* à virulence déterminée; les vaccins ainsi obtenus offrent des caractères invariables. En partant d'une culture qui ne tue plus la souris, M. Chauveau rend à ce microbe inoffensif une partie de sa virulence en le faisant pousser dans un bouillon additionné de sang, ou en le cultivant dans une atmosphère raréfiée.

Par ces divers systèmes on arrive à rendre réfractaires au charbon les animaux sensibles à la maladie. Tout le monde se rappelle la célèbre expérience de Pouilly-le-Fort, où Pasteur démontra définitivement la valeur de sa méthode. Aujourd'hui le doute n'est plus possible : de 1882 à 1894 on a vacciné en France 1 788 677 moutons et leur mortalité a été de 0,94 pour 100, alors qu'autrefois elle atteignait 10 pour 100. Pour les bœufs, au nombre de 200 962, la mortalité est tombée de 5 à 0,54 pour 100 [1]. De nombreux laboratoires de vaccination se sont formés à l'étranger (Vienne, Madrid, Turin, Buenos-Ayres, Odessa, etc.), et leurs résultats sont venus confirmer l'efficacité de la méthode.

***Traitement.*** — Lorsqu'on est appelé auprès d'un individu qui s'est piqué en maniant des animaux charbonneux, on devra traiter le point d'inoculation comme on le fait pour les plaies infectées : faire couler le sang par des pressions réitérées, puis débrider et cautériser. Tous les caustiques peuvent servir. Mais, d'après Colin, le nitrate d'argent est plus efficace que le thermo-cautère, c'est du moins ce qui résulte des expériences que cet auteur a faites sur des lapins inoculés au niveau de l'oreille.

Le plus souvent on se trouve déjà en présence d'une pustule maligne bien développée. La gravité de la lésion avait conduit les chirurgiens à avoir recours à

(1) CHAMBERLAND, Résultats pratiques des vaccinations contre le charbon. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.

des traitements très énergiques et à ne pas reculer devant des délabrements considérables pour détruire le foyer primitif d'infection.

Fournier et Chambon préconisaient l'extirpation de la pustule, moyen douloureux et infidèle; aussi est-il généralement abandonné aujourd'hui. Pourtant Bryant et Baker rapportent 8 succès obtenus en excisant largement le lambeau de peau qui entoure la lésion et en cautérisant la surface mise à nu. Cette méthode donne lieu à de grandes pertes de substance et, par conséquent, à des cicatrices apparentes et souvent difformes.

La cautérisation est plus fréquemment employée : on a recours soit au cautère actuel, soit aux caustiques. Les auteurs du *Compendium* de chirurgie recommandent, quand les accidents sont graves, d'éteindre plusieurs cautères nummulaires sur la plaie, puis de circonscrire l'eschare par une incision circulaire sur la peau vive et de cautériser cette plaie saignante. Ce traitement, qui est extrêmement douloureux et nécessite l'emploi des anesthésiques, aura, comme l'incision, le désavantage d'amener des cicatrices vicieuses. Le même reproche peut être fait à la méthode de Th. Anger, qui extirpe la pustule au thermo-cautère, et débride les tissus œdématiés par des incisions pouvant avoir jusqu'à 10 centimètres de longueur.

Les inconvénients inhérents à l'emploi du fer rouge sont en partie évités par l'usage des caustiques. Enaux et Chaussier recommandaient le chlorure d'antimoine liquide : des boulettes de charpie imbibées de ce liquide étaient appliquées sur les vésicules, après ouverture, et sur la plaie résultant de l'extirpation de l'eschare. D'autres ont préconisé l'usage de la potasse caustique, du caustique de Vienne ou du caustique de Filhos. Bourgeois promène circulairement la potasse à la surface de l'eschare; s'il craint d'avoir pratiqué une cautérisation insuffisante, il laisse au fond de la plaie un morceau de caustique.

Le bichlorure de mercure, employé depuis longtemps par les vétérinaires, a été vanté par les médecins de la Beauce; on excise l'eschare, et on remplit la perte de substance avec de la poudre grossière de bichlorure qu'on maintient avec du diachylon. Roméi a obtenu 80 succès en appliquant un mélange de sublimé et d'essence de térébenthine; au bout de 24 heures il renouvelle l'application et, s'il le faut, il pratique, le quatrième jour, une incision cruciale qu'il saupoudre de sel mercurique.

L'emploi du sublimé a l'avantage d'associer un antiseptique à un caustique; mais cette substance n'est pas sans inconvénient : elle détermine souvent des douleurs vives, parfois des hémorragies abondantes ou des cicatrices vicieuses; enfin elle peut donner lieu à des empoisonnements (Enaux et Chaussier, Régnier).

Aujourd'hui on tend à se servir de substances antiseptiques non caustiques. Pomeyrol et Raphaël de Provins avaient préconisé les feuilles de noyer; cette médication, acceptée par Nélaton, est complètement abandonnée. Davier-Colley[1] prétend avoir obtenu d'excellents résultats par l'usage intus et extra de la poudre d'ipéca : on applique sur la pustule une bouillie préparée en mélangeant cette poudre avec de l'eau et on en fait avaler toutes les quatre heures une dose de 0gr,5.

Généralement on a recours à l'acide phénique ou à l'iode qu'on injecte sous

(1) Davier-Colley, Report on cases of Anthrax or malignant pustule. *Guy's Hospital Reports*, London, 1890.

la peau, autour de la pustule. Quelques chirurgiens russes ont pu se servir, dans le même but, d'une solution de sublimé. On a souvent obtenu de bons résultats avec l'acide phénique à 1,5 pour 100; ce liquide est bien supporté et n'amène pas d'accident. En France on donne la préférence à l'iode; Davaine et Cézard, qui l'employèrent les premiers, commencèrent par des dilutions au quatre-millième et arrivèrent au quatre-centième. On a pu facilement se servir de liquides plus concentrés, au deux-centième (Verneuil), au centième (Sereins); Th. Anger préconise de la teinture d'iode pure dont il injecte 2 ou 5 gouttes. Nous nous sommes très bien trouvé d'un mélange à partie égale de teinture d'iode et d'eau iodurée. Nous injectons matin et soir 15 à 20 gouttes de ce liquide, par 5 ou 4 piqûres, pratiquées autour et en dehors de la zone vésiculaire, dans les parties œdématiées. L'aiguille est introduite obliquement sous la peau et le liquide poussé avec une grande lenteur. Nous avons le soin aussi de pratiquer des injections sous-cutanées autour des ganglions engorgés. Le traitement est continué ainsi chaque jour, en réglant la quantité de liquide à introduire sur l'état général du sujet et l'aspect de la lésion locale. On ne devra le cesser que lorsque l'amélioration sera très marquée, que l'œdème aura diminué et que la peau sera devenue souple. Pendant et après l'emploi des injections iodées, on fera bien de maintenir la pustule recouverte d'un pansement antiseptique, liqueur de van Swieten, onguent mercuriel (Cucco), naphtol camphré, etc. Quand l'eschare se détache, on saupoudre la partie d'iodoforme; on évite ainsi le développement trop actif des agents pyogènes et les accidents qui peuvent en être la conséquence.

Les injections sous-cutanées de teinture d'iode sont bien supportées, quoique un peu douloureuses; on pourra voir survenir sous leur influence quelques phénomènes passagers d'iodisme. Dans un cas, nous avons observé, au niveau de plusieurs piqûres, de petites indurations douloureuses qui ont fini par guérir, sans autre accident, au bout de quelques semaines.

Verneuil employait un traitement mixte; il extirpait l'eschare au thermo-cautère, lardait les vésicules de pointes de feu, puis injectait de la teinture d'iode dans la région œdématiée; il recouvrait ensuite d'un pansement antiseptique. Quelques chirurgiens opèrent différemment : ils pratiquent les injections autour de la pustule et extirpent les ganglions lymphatiques engorgés. Kaloff, qui a publié sa propre observation, se fit enlever les ganglions axillaires, dans lesquels la culture démontra la présence de bactéridies.

Le traitement général ne doit pas être négligé. Il faut autant que possible soutenir les forces du malade en lui conseillant de s'alimenter; on lui fera prendre du quinquina, du vin, de l'alcool, du café, des potions avec une petite quantité d'acétate d'ammoniaque. On pourra aussi lui administrer à l'intérieur des substances antiseptiques; c'est surtout à l'iode qu'on a recours. On peut donner par jour de 5 à 10 et même 16 gouttes de teinture dans un verre d'eau sucrée. Le traitement interne est évidemment le seul auquel on puisse s'adresser quand il n'existe pas de manifestation extérieure.

Les traitements antiseptiques des maladies charbonneuses seront sans doute remplacés un jour par les injections de sérum. Emmerich a essayé le sérum de lapins érysipélateux : il a vu, sous son influence, des souris inoculées ne pas succomber au charbon, mais ce fut à la condition de continuer les injections pendant 5 jours au moins. Il semble d'ailleurs que la vraie méthode doit consister à utiliser le sérum des animaux vaccinés contre le charbon; les résultats

expérimentaux obtenus par Sclavo [1], Marchoux [2] Pane et Trapani [3] semblent justifier l'application à la thérapeutique humaine.

Enfin on devra se rappeler que s'il est difficile de combattre les maladies charbonneuses, il est plus facile de les éviter : la question de la prophylaxie et de la police sanitaire occupe donc une place capitale dans l'histoire du charbon. Nous avons, chemin faisant, indiqué les principaux points relatifs à l'abatage des animaux, à leur enfouissement, qu'on devrait remplacer par la crémation, ou tout au moins, qu'on ne devrait pratiquer qu'après une immersion prolongée dans l'acide sulfurique; nous avons montré avec quel soin il faudra procéder au nettoyage des laines et autres objets de provenance suspecte; nous avons établi enfin qu'on devra toujours rejeter la viande et les autres parties des animaux malades, et soigneusement désinfecter les endroits contaminés. Nous signalerons en terminant, comme un véritable moyen prophylactique, l'usage des vaccinations pastoriennes qui, en diminuant la maladie chez les animaux, diminue les chances de contamination chez l'homme.

# CHAPITRE II

## MORVE ET FARCIN

La *morve* est une maladie virulente, contagieuse et inoculable, sévissant particulièrement sur les équidés et pouvant se transmettre accidentellement à l'homme et à diverses espèces animales.

Une dans sa nature, la maladie peut se présenter en clinique sous divers aspects : suivant qu'elle frappe ou non les cavités nasales, on la désigne par les dénominations de *morve* ou de *farcin*.

La plupart des linguistes, et parmi eux Littré, soutiennent que le mot *morve* provient du latin *morbus* : c'est la maladie du cheval, le *morbus humidus* des auteurs latins. D'après Langlet-Mortier, morve vient du celtique *murw*, fruit tendre et prêt à pourrir (en allemand, *mürbe*, tendre). Quant au *farcin*, on s'accorde à le faire dériver de « *farcire*, farcir, parce que le farcin gonfle et farcit, pour ainsi dire, les membres qu'il affecte » (Littré).

**Historique.** — La morve du cheval semble connue depuis longtemps; on la trouve signalée, au IVe siècle, dans les écrits des hippiatres, particulièrement d'Absyrthe et surtout de Végèce (*Vegetius Renatus*) qui lui donna le nom de *malleus humidus* et affirma sa contagiosité. Cette assertion fut admise sans conteste et nous la retrouvons dans le *Traité du parfait mareschal* de Solleysel (1682) où l'auteur établit la parenté de la morve et du farcin.

Au XVIIIe siècle, Lafosse père [4] soutint que la morve est une maladie inflam-

(1) SCLAVO, Ueber die Bereitung des Serums gegen der Milzbrand. *Centralb. für. Bakteriologie*, 1895, XVIII, p. 744, et *Congrès de Rome*, 22 octobre 1895.

(2) MARCHOUX, Sérum anti-charbonneux. *Soc. de biologie*, 2 novembre 1895; *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1895.

(3) PANE e TRAPANI, Sulla sieroterapia nell infezione carbonchina dei conigli. *Revista clinica e terapeutica*, 1896.

(4) LAFOSSE, Dissertation sur la morve des chevaux. Paris, 1712.

matoire, nullement contagieuse. Cette doctrine pernicieuse fut combattue par Bourgelat, par Chabert, rejetée par le conseil d'État du roi qui, dans un arrêt rendu le 16 juillet 1784, déclarait que la morve était éminemment contagieuse, infirmée enfin par les expériences poursuivies à Lyon par Gohier (1815) et Rainard (1825). Mais bientôt, sous l'influence des conceptions de Broussais et sur la foi d'expériences négatives de Godine, les idées de Lafosse, propagées par son fils, gagnèrent du terrain; Chabert lui-même fut ébranlé dans son opinion. La non-contagiosité de la morve devint un dogme qui, défendu avec ardeur par Renault et Delafond, régna pendant longtemps dans les écoles vétérinaires. Les conséquences de pareilles doctrines ne se firent pas attendre; on se relâcha dans la surveillance, l'isolement et l'abatage des animaux; les cas de morve se multiplièrent rapidement et la maladie finit par atteindre les chevaux de l'armée.

C'est alors que le ministère de la guerre chargea, le 11 novembre 1836, une commission qui comprenait Yvart, Dupuy, Magendie et Renault d'étudier expérimentalement la question. L'inoculation de chevaux sains, leur cohabitation avec des chevaux morveux, donnèrent de nombreux résultats positifs; mais les expérimentateurs, entraînés par leurs idées préconçues, se refusèrent à admettre la contagion et pensèrent que les animaux qui prenaient la morve avaient déjà en eux le germe de la maladie. Le 25 janvier 1840, la commission n'étant pas encore prête à répondre, on lui adjoignit W. Edwards, Boussingault, Rayer et Breschet. 11 chevaux morveux furent mis à cohabiter avec 10 chevaux sains; dès le onzième jour, 4 d'entre eux furent pris de la morve; 5 autres contractèrent plus tard la maladie. L'autopsie d'un des chevaux ayant montré quelques cicatrices au milieu des ulcérations, Renault en conclut que les animaux étaient déjà malades. On refit une deuxième expérience en prenant, comme chevaux neufs, les plus beaux dans les régiments de Paris; le résultat fut le même. Mais, à ce moment, la commission cessa de se réunir, et il arriva ce qui arrive trop souvent en pareil cas : aucun rapport ne fut rédigé et les expériences ne furent connues que plus tard; en 1849, Riquet et Barthélemy, qui faisaient partie de la commission, les publièrent à la Société centrale de médecine vétérinaire.

Pourtant, dès 1837, Rayer (1) avait observé un fait qui devait servir singulièrement à établir la contagiosité de la maladie que nous étudions : il avait reconnu sa transmissibilité du cheval à l'homme. Le résultat, annoncé à l'Académie de médecine, souleva naturellement bien des protestations. Cependant le fait lui-même n'était pas nouveau. Sans remonter à Van Helmont qui avait vu dans la morve l'origine de la syphilis, opinion sérieusement discutée par Ricord et par Beau, nous rappellerons que la transmission à l'homme avait été signalée par Osiander (1783), Délobère Blaine (1805), Hameau (1811). On avait même publié quelques cas où des accidents étaient survenus en disséquant des animaux morveux (Waldinger, Werth, Lorin, etc.), mais sans y voir des exemples de contagion. Plusieurs faits de morve humaine furent relatés par Sidow (1817), Schilling (1821), Weisses, Muscroft, Tarozzi, Seidler et surtout par Travers et Coleman (1826) qui réussirent à réinoculer la morve de l'homme à l'âne. Enfin, en 1833, Elliotson (2) fit paraître sur ce sujet un remarquable

(1) Rayer, De la morve et du farcin chez l'homme. *Mém. de l'Académie de médecine*, 1837.
(2) Elliotson, On Glanders in the human subject. *Med. chir. Trans.*, t. XVI, 1830; t. XVIII, 1833.

travail, où il signala également la transmissibilité expérimentale de la morve humaine aux solipèdes. Rayer eut le mérite de réunir les documents épars, de donner une description complète de la maladie, de reprendre l'histoire de son inoculabilité, et surtout de revenir aux idées contagionistes au moment où elles semblaient presque complètement abandonnées.

A partir de cette époque, les travaux se succédèrent; Vigla (1), Tardieu (2), Monneret (3) complétèrent l'étude clinique de la maladie; Leblanc établit sa transmissibilité expérimentale, Saint-Cyr, professeur à l'école vétérinaire de Lyon, démontra, contrairement aux idées de Bouley, que la morve chronique est inoculable.

Restait à découvrir l'agent animé de la maladie; ce fut l'œuvre de ces dernières années. Soupçonné par Langenbeck, Hallier, Zürn, entrevu par Cristot et Kiener, Klebs, Babès et Havas, le microbe de la morve fut isolé et cultivé, à peu près simultanément, en France par Bouchard, Capitan et Charrin (4), en Allemagne par Lœffler et Schütz (5). Depuis cette époque, l'étude bactériologique de la morve s'est enrichie d'importants travaux parmi lesquels nous citerons ceux de Kitt (6), de Weichselbaum (7), de Lœffler (8). Enfin un intérêt pratique de premier ordre s'attache à l'histoire de la malléine, dont la découverte est due à Helman et à Kalning.

***Morphologie et biologie du bacille.*** — **Morphologie du bacille.** — Les bacilles de la morve se présentent sous l'aspect de petits bâtonnets à bouts arrondis, droits ou légèrement incurvés, immobiles ou doués de simples mouvements moléculaires; ils sont assez analogues à ceux de la tuberculose, mais un peu plus épais; ils atteignent généralement 2 à 5 $\mu$ de long sur 0,2 à 0,5 $\mu$ de large. Leur forme varie quelque peu suivant le milieu où ils se sont développés; ceux qui proviennent de cultures liquides sont plus épais et plus courts; dans les cultures anciennes, ils sont larges, irréguliers (formes d'involution). Généralement les éléments sont isolés, aussi bien dans les cultures que dans les tissus; dans ce dernier cas pourtant, ils ont une certaine tendance à se grouper et à former de petits amas.

Si l'on frotte, à la surface d'une lamelle, un fragment de tissu malade, ou si l'on étale une petite quantité d'une culture, les bacilles ainsi déposés se colorent assez facilement avec les diverses couleurs d'aniline, particulièrement avec les solutions alcalines; nous verrons plus loin qu'il est très difficile de les colorer dans les coupes. En effet ils ne résistent pas à la méthode de Gram ou

(1) Vigla, De la morve aiguë. *Thèse de Paris*, 1839.

(2) Tardieu, De la morve et du farcin chroniques chez l'homme et chez les solipèdes. *Thèse de Paris*, 1843.

(3) Monneret, Obs. de farcin chronique suivi de guérison. *Journal de médecine*, 1843. — Farcin aigu, terminant une morve chronique. *Archives générales de méd.*, 1847.

(4) Bouchard, Capitan et Charrin, Sur la culture du microbe de la morve et de la transmission de cette maladie à l'aide des liquides de culture. *Bull. Acad. de médecine*, 1882 et 1883.

(5) Loeffler et Schutz. *Deut. med. Wochenschrift*, 1882.

(6) Kitt, Versuche über Züchtung des Rostpilzes. *Jahresb. d. Kgl. Central-Thierarzneischule in München*, 1883-84, Leipzig, 1885. — Impfrotz bei Waldmausen. *Cent. f. Bakt.*, Bd 11, 1887.

(7) Weichselbaum, Zur Ætiologie der Rotzkrankheit des Menschen. *Wiener med. Wochenschr.*, 1885. — Kasuistiche Beiträge zur diagnosticher Bedeutung bakteriolog. Untersuchungen. *Internationale klinische Rundschau*, 1888.

(8) Loeffler, Die Ætiologie der Rotzkrankheit. *Arb. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte zu Berlin*, Bd I, 1886.

de Weigert. Kühne et Nicolle ont indiqué des procédés de coloration qui donnent de très bons résultats; Nicolle emploie comme mordant une solution de tanin au 1/10e.

Dans les préparations sèches, le bacille n'est jamais d'une teinte foncée. Si on emploie un fort grossissement, on constate que le protoplasma n'est pas homogène, qu'il présente des parties non colorées, surtout visibles quand le microbe provient d'une vieille culture sur pomme de terre (fig. 7). D'après Csokor, on verrait alternativement cinq points sombres et cinq points clairs. Weichselbaum pense que les parties incolores représentent des spores; mais cette opinion ne saurait être admise qu'avec réserve, étant donné le peu de résistance du bacille aux diverses causes de destruction et particulièrement à la chaleur. Cependant Rosenthal, Baumgarten ont pu, par les méthodes habituelles, colorer des spores dans de vieilles cultures sur pomme de terre.

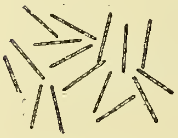


Fig. 7.
Bacilles de la morve.
Gr. 1500 D.

**Caractères des cultures.** — Le bacille de la morve, qui est facultativement anaérobie, se développe assez bien sur les divers milieux employés en bactériologie, à la condition toutefois qu'on le place à une température assez élevée. La culture ne pousse pas à la température ordinaire, sauf lorsqu'on emploie des milieux spéciaux, comme la gélose glycérinée, ou d'après Raskina [1], l'agar et la gélatine additionnés de petit lait ou de blanc d'œuf. Dans les autres cas, il ne se développe pas au-dessous de 25°. Sa végétation s'arrête à 42°; une température de 55° fait périr la culture. C'est à 37 ou 38° que le développement se fait le plus facilement.

Semé sur de l'agar ordinaire, le bacille forme de petites gouttelettes isolées les unes des autres et d'un blanc grisâtre. Si l'on emploie de l'agar additionné de lait, on constate, au bout de 48 heures, que la surface est recouverte d'une couche épaisse, d'un blanc mat; vers le 3e ou le 4e jour, la culture prend une teinte orangée, puis brune; l'aspect est analogue à celui que nous décrivons ci-dessous pour les cultures sur pommes de terre. La végétation est aussi très abondante sur la gélose glycérinée où, vers le 2e jour, apparaît une ligne épaisse.

Sur le sérum solidifié de cheval ou de mouton, on observe des gouttes jaunâtres, transparentes, qui, vers le huitième jour, deviennent d'un blanc de lait; cette coloration blanche tient à la présence de petits cristaux de nature inconnue. Le développement est semblable, mais moins abondant sur le sérum de bœuf.

Dans le bouillon ou dans la gélatine, maintenue liquéfiée à la chaleur, on voit tout d'abord se produire un trouble général; plus tard il se forme une masse blanchâtre, muqueuse.

Ce sont surtout les cultures sur pomme de terre qui sont caractéristiques. Au 2e jour, la surface ensemencée est recouverte d'une mince couche jaunâtre, transparente qui, le lendemain, prend une coloration ambrée uniforme. Vers le 6e ou le 8e jour, la culture forme une masse opaque, rougeâtre, entourée d'une zone d'un bleu verdâtre. Cet aspect est assez spécial et permet de distinguer ce bacille des microbes connus actuellement, sauf peut-être du bacille pyocya-

(1) Raskina, Zur Züchtung der pathogenen Mikroorganismen auf aus Milch bereiteten festen und durchsichtigen Nahrböden. *Petersburger med. Wochenschrift*, 1887.

nique; mais il suffit de faire une culture dans du bouillon ou sur de l'agar pour éviter toute confusion.

Souvent, d'après Babès ([1]), les bacilles provenant de l'homme ou du cheval ne se développent que sur la pomme de terre ou dans du bouillon; ce n'est qu'après s'être habitués à ces milieux qu'ils peuvent croître sur l'agar.

Le bacille de la morve ne pousse pas sur les infusions de paille ou de foin.

**Résistance du bacille.** — Le bacille de la morve ne supporte guère les différentes causes de destruction : aération, insolation, ventilation, chaleur, putréfaction, etc. Les sécrétions des animaux malades perdent rapidement leur virulence; le pus morveux étalé en couche mince et placé dans une enceinte confinée, est inactif au bout de 2 jours, tandis que dans les parties centrales d'un organe la virulence peut persister pendant 26 jours (Cadéac et Mallet).

Les cultures résistent plus longtemps, 3 et 4 mois (Lœffler). D'après Sanarelli, les cultures dans le vide restent seules pathogènes; celles qui sont faites à l'air s'atténuent en quelques jours.

La virulence se conserve mieux dans une atmosphère humide que dans un air sec. Dans un abreuvoir, la matière morveuse peut rester active pendant 15 et même 18 jours.

D'après Straus et Dubarry, les bacilles conservés dans de l'eau distillée succombent en 5 jours; dans de l'eau de l'Ourcq, ils sont encore vivants au bout de 50 jours.

Le microbe est rapidement détruit par la chaleur; il succombe quand on le chauffe 2 minutes à 100° ou 5 minutes à 80° (Cadéac et Mallet), et même à 61° (Galtier). Voilà des résultats qu'on peut invoquer contre la présence de spores.

L'étude des antiseptiques entreprise par Lœffler, Galtier, a été poursuivie avec soin par MM. Cadéac, Mallet et Meunier ([2]). Ces auteurs ont enduit de culture des fils de platine et les ont placés dans le liquide à expérimenter; ils ont pu ainsi déterminer facilement le temps nécessaire pour tuer le bacille. Parmi les résultats relatés, nous relevons les suivants : le sublimé au 1000e fait périr les microbes en 15 minutes, l'acide phénique à 5 pour 100 en 1 heure; l'iodoforme en 3 jours, l'acide borique à 4 pour 100 en 4 jours; le sulfate de cuivre à 2 pour 100 en 10 jours. Ce dernier résultat est fort intéressant, puisque c'est le sulfate de cuivre que les ordonnances de police recommandent d'employer pour désinfecter les locaux contaminés par des animaux morveux. Les essences se sont montrées assez énergiques, surtout les essences de cannelle de Ceylan et de girofle, qui stérilisent les cultures, la première en 15 minutes et la seconde en 35. L'acide sulfureux est un bon désinfectant; les vapeurs provenant de la combustion de 50 à 60 gr. de soufre par mètre cube détruisent le microbe en 24 heures.

Lorsqu'on fait des cultures en série sur des milieux artificiels, on constate que la virulence diminue progressivement. M. Bouchard et ses collaborateurs ont pu transmettre la morve avec des cinquièmes et des sixièmes cultures; mais le plus souvent, à ce moment, la virulence est amoindrie et, pour tuer l'animal, il faut inoculer de fortes quantités; encore la survie est-elle souvent assez longue. Plus tard il pourra ne se produire qu'une lésion locale.

([1]) Babès, Observation sur la morve. *Arch. de méd. expér.*, 1891.
([2]) Cadéac et Meunier, Action antiseptique des essences. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889. — Cadéac et Mallet, Recherches exp. sur la morve. Toulouse. 1886.

[G. H. ROGER.]

Un des procédés les plus curieux pour atténuer le microbe consiste à introduire dans les cultures de petites quantités de cadavérine (Bonome et Vivaldi). Une dose de 0gr,004 dans 10 grammes de bouillon suffit pour stériliser ce liquide; si l'on met 0gr,002, les bacilles sont modifiés dans leurs formes; ils se groupent en amas, présentent des vacuoles dans le protoplasma; leur inoculation ne produit aucun effet sur le lapin, le cobaye ou le chat. L'extrait de thymus agit de même. La névrine empêche aussi la culture dans les milieux artificiels, mais elle n'agit pas sur les animaux inoculés.

Gamaleïa (1) a publié sur l'exaltation du bacille une note très intéressante. Il a constaté qu'après plusieurs passages à travers le spermophile, le virus devient beaucoup plus actif, au point de déterminer chez cet animal, parfois même chez le lapin, une véritable septicémie. La mort survient en 48 heures; à l'autopsie on ne trouve pas de granulations; on constate seulement que la rate est volumineuse et que le sang contient de nombreux bacilles. Dans le même ordre d'idées, nous signalerons le travail de Léo (2) qui, en donnant de la phloridzine à des souris blanches, a produit un diabète artificiel et a pu ainsi diminuer leur résistance à l'agent pathogène.

**Produits solubles.** — Les produits solubles que sécrète le bacille de la morve ont été étudiés d'abord par Finger qui a constaté que leur injection peut entraîner la mort immédiate ou produire, à plus longue échéance, de graves phénomènes paralytiques et une cachexie à laquelle les animaux finissent par succomber.

A. Babès et Motoc ont isolé une substance, insoluble dans l'alcool, qui possède une action thermogène très marquée : son injection donne lieu à des crampes; si l'on répète les doses, elle détermine des néphrites et amène la mort dans le marasme.

En 1891, Kalning constata que les cultures stérilisées du bacille de la morve se comportent bien différemment suivant qu'on les injecte à des animaux neufs ou à des animaux morveux : chez les premiers on n'observe aucune élévation thermique, tandis que chez les seconds la température monte de 2° et même de 3°. Presque en même temps, Preusse et Pearson arrivèrent à des résultats à peu près semblables; au moyen du sublimé, Preusse prépara un extrait qu'on désigne aujourd'hui sous le nom de lymphe morveuse (Rotzlymphe) ou malléine (3), par analogie avec la lymphe ou tuberculine de Koch. Avec cette substance, on inocula 64 chevaux dont un seul atteint manifestement de morve; chez 23, on ne nota aucune élévation de température et l'autopsie démontra l'intégrité des organes; chez les 41 autres, il se produisit une hyperthermie assez marquée et l'on put constater que 38 étaient atteints de morve; mais 3 animaux avaient réagi quoique parfaitement normaux. La malléine peut donc servir au diagnostic de la morve, ainsi que l'ont établi également les recherches plus récentes de M. Nocard; mais son action, comme celle de la tuberculine, n'est pas absolument constante et peut se manifester chez des animaux sains.

Griffiths a trouvé dans les urines d'individus atteints de la morve et dans les

(1) Gamaleïa, Sur l'exaltation de la virulence du bacille morveux. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890.

(2) Léo, Beitrag zur Immunitätslehre. *Zeitschrift für Hygiene*, Bd VII, 1890.

(3) Eber, Ueber Rotzlymphe (Malleïn); Zusammenfassenda Referat. *Centralb. für Bakteriologie*, 1892.

cultures de l'agent pathogène de cette maladie une ptomaïne cristallisable et soluble dans l'eau; son injection amène la production de nodules dans les différents viscères et entraîne la mort dans la cachexie.

**Animaux sensibles ou réfractaires à la morve.** — Au premier rang des animaux capables de contracter la morve se placent les équidés et parmi eux l'âne, puis le mulet; le cheval vient en troisième ligne. Les brebis, les chèvres, les moutons prennent assez facilement la maladie, même spontanément; les bovidés y sont complètement réfractaires. Le porc n'y est guère sensible; pourtant Spinola a réussi à lui transmettre cette infection, qui, d'après MM. Cadéac et Mallet, se développerait facilement chez les animaux déjà malades.

Le chien, comme l'ont montré Saint-Cyr et Peuch, présente, au point inoculé, une ulcération qui s'étend un peu, puis se cicatrise et guérit. Balizky (1) a reconnu que la maladie ne reste pas locale; les parenchymes sont virulents 18 heures après l'inoculation sous-cutanée et cette virulence persiste pendant 6 et 8 mois. Seulement les microbes s'atténuent dans l'organisme du chien; si on sacrifie l'animal après 1 mois, les cultures faites avec ses organes se développent au bout de 2 ou 3 jours; elles ne poussent qu'au bout de 8 jours, si on le sacrifie après 8 mois.

Le chat est très sensible à la morve; au bout de 8 jours, ses articulations sont envahies et souvent il succombe en 2 semaines (Lisitcyn).

On a pu observer la maladie sur des animaux sauvages nourris, dans les ménageries, avec des viandes contaminées. Dans un cas, M. Trasbot inocula la morve du lion à deux chiens et vit succomber ces animaux; il y aurait donc exaltation de la virulence par le passage sur le lion.

Parmi les animaux plus petits, nous citerons le cobaye, qui possède une très grande réceptivité; Straus a montré que le cobaye mâle, 2 ou 3 jours après l'inoculation, présente déjà un gonflement testiculaire; ce signe peut servir au diagnostic rapide de la morve et permet aisément d'établir la nature d'un pus suspect; chez la femelle du cobaye, on observe des foyers au niveau des mamelles et des grandes lèvres. Le lapin est bien moins sensible que le cobaye. Souvent cet animal succombe sans tubercules et l'on trouve des bacilles dans son sang et dans ses poumons congestionnés (Babès).

Chez les différents mammifères, l'inoculation dans les centres nerveux constitue un procédé très sûr pour communiquer la morve; on réussit ainsi, même chez les animaux réfractaires : chez ceux qui sont sensibles, on détermine une maladie à évolution particulièrement grave et rapide et, en même temps, on voit s'exalter la virulence du bacille.

Enfin la maladie peut prendre chez la souris des champs, la souris des forêts, le campagnol et le hérisson. Chez ces animaux l'infection se traduit par des lésions dont l'aspect rappelle celui des tubercules miliaires; mais les localisations viscérales présentent des différences intéressantes : chez la souris des forêts, on trouve une rate énorme, atteinte isolément ou en même temps que le foie.

Les oiseaux sont peu sensibles à la morve; on peut même dire qu'ils y sont réfractaires, sauf le pigeon dont l'immunité est incomplète.

Lorsqu'on inocule une grenouille, après l'avoir maintenue pendant 2 heures

(1) Balizky, Ueber die Wirkung der Rotzbacillen bei Hunden. *Anal.* in *Centralb. f. Bakteriologie*, Bd VII, 1889.

à 30°, on n'amène pas sa mort; mais on retrouve le bacille dans le sang et dans les organes pendant un temps qui varie de 2 à 55 jours.

Toutes les parties du corps des animaux qui ont succombé à la morve ne semblent pas aptes à transmettre la maladie. Les résultats obtenus avec le sang sont assez discordants : ils varient du reste suivant l'être qu'on envisage. Il n'y a pas de bacilles dans le sang chez le cheval : il y en a parfois chez le cobaye, le chien; il y en a souvent chez le chat (Nelzeff, Waganoff). Chez l'homme, le sang s'est montré virulent dans certains cas à marche aiguë (obs. de Goutchakoff, Sittmann, Duval, Gane et Guillemot). La salive, quand elle est pure, le sperme, la bile, le lait ne seraient jamais virulents; l'urine peut exceptionnellement renfermer le microbe. Le mucus intestinal peut aussi le contenir. Quant aux muscles, leur virulence a été tour à tour admise et niée; en tout cas, s'ils ne sont pas dangereux par eux-mêmes, ils le sont par les ganglions qu'ils renferment ou qui les avoisinent. Le système lymphatique est en effet le lieu d'habitat préféré par les bacilles, qui l'envahissent rapidement et y végètent; Rudenko (1) inocule la morve à des chevaux et examine les ganglions correspondant au point inoculé, tantôt au bout de 1 ou 2 jours, tantôt au bout de 10 mois; dans tous les cas, les ganglions renferment des bacilles, ainsi que le démontrent les cultures et les inoculations. De même que pour le charbon, l'infection du système lymphatique doit se faire très vite, puisque 1 heure après l'inoculation, la cautérisation se montre déjà inefficace (Renault).

***Étiologie***. — Pendant longtemps on a admis que la morve prenait naissance spontanément, au moins chez le cheval. Bouley qui, en 1876, soutenait encore cette opinion, pensait que la maladie pouvait se développer après des opérations douloureuses, des fatigues excessives; il cite des cas où l'augmentation du travail imposé à des chevaux a suffi à faire apparaître cette infection. Ces idées qui nous paraissent bien vieilles aujourd'hui, étonneront moins si l'on se rappelle qu'à l'époque de Bouley on ne croyait pas encore à la spécificité de la maladie; on admettait que du pus injecté dans les veines pouvait déterminer une éclosion de granulations morveuses.

Nous savons actuellement que la morve ne peut naître que par *contagion*, soit par *inoculation directe*, soit par *infection*. Il n'est pas moins certain que bien des causes y prédisposent considérablement : la fatigue, une mauvaise nourriture, une hygiène défectueuse sont autant de conditions dont l'importance n'est plus à démontrer.

L'homme ne contracte guère la morve que du cheval : aussi conçoit-on que la maladie soit rare dans le sexe féminin; Bollinger, sur 120 cas, n'en trouva que 6 chez des femmes.

Aujourd'hui qu'on fait abattre de bonne heure les chevaux morveux, la maladie a diminué de fréquence. Dans le relevé de Felisch nous voyons que, de 1876 à 1886, il y eut en Prusse 17047 cas de morve chez le cheval; dans le même laps de temps, 20 hommes furent contaminés, 15 succombèrent et, parmi eux, trois vétérinaires. Depuis cette époque la situation a été s'améliorant : en 1892 on n'enregistre plus que 823 cas chez le cheval; en 1893 on note 5 cas chez l'homme; en 1894, on n'en observe que trois.

(1) Rudenko, Bakt. Untersuchungen der Lymphdrüsen in Kehlgange rotzkranker Pferden *Centralb. für Bakteriologie*, Bd V, 1889.

En France pour l'année 1887, sur une population de 2 908 500 chevaux il y en eut 1253 d'atteints, ce qui établit une proportion de 1 cheval morveux sur 2 358. En 1892, on ne relève que 1055 cas de morve. Mais il faut remarquer que la morve est souvent latente chez les chevaux. Rien d'instructif à cet égard, comme les résultats obtenus à la Compagnie des voitures, l'Urbaine : 4348 chevaux paraissant sains furent soumis à l'épreuve de la malléine; on obtint une réaction caractéristique chez 562, et l'autopsie révéla en effet l'existence de lésions morveuses.

Dans le département de la Seine on fit abattre 1152 chevaux morveux en 1895 et 1184 en 1896. Chaque année, sur les chevaux tués pour la boucherie, à Paris, on en trouve 70 à 100 qui sont atteints de morve; en 1895, il y en eut 145.

Les personnes atteintes sont celles qui, par leur profession, se trouvent en contact avec les chevaux : les palefreniers sont le plus souvent contaminés, dans la proportion de 41 sur 106 malades (Bollinger). Puis viennent les cochers, les cultivateurs, les vétérinaires, plus rarement les soldats, les équarrisseurs, les bouchers qui vendent la viande chevaline.

Quand, chez le cheval, la maladie revêt une forme aiguë, sa nature est reconnue de bonne heure et l'animal est sacrifié; au contraire on hésite le plus souvent et on conserve les animaux atteints de formes chroniques; aussi, malgré leur virulence moindre, les cas chroniques sont-ils les plus dangereux et servent-ils généralement à la transmission. Remarquons du reste, en passant, que la forme chronique de l'animal peut donner naissance chez l'homme, aussi bien à une forme aiguë qu'à une forme chronique; la rapidité de l'évolution semble seulement en rapport avec la quantité du virus introduit. Christen a rapporté l'histoire de 3 personnes contaminées par le même cheval; 2 furent atteintes de morve aiguë, la troisième de farcin chronique.

Dans quelques cas la maladie a été transmise par morsure (H. Landouzy). Le résultat, évidemment, n'est pas toujours positif et tout le monde se rappelle que Cl. Bernard n'éprouva aucun accident après avoir été mordu, au cours de ses expériences, par un cheval morveux. Le plus souvent l'infection se fait par une piqûre accidentelle; c'est ce qui arrive aux palefreniers qui bouchonnent le cheval avec de la paille; un des piquants peut facilement pénétrer sous l'épiderme et inoculer le virus; c'est ce qui peut se produire également pendant la dissection ou l'équarrissage des animaux. Les vétérinaires qui font des opérations sur les chevaux morveux sont exposés à recevoir sur leurs mains l'huile farcineuse contenue dans les nodules; une écorchure accidentelle pourra servir de porte d'entrée aux bacilles. On a même admis que le virus pénètre parfois à travers la peau saine; c'est ce que tendent à établir également les expériences de Babès, qui a vu quelques cobayes contracter la morve après qu'on eût frictionné leur peau intacte avec une pommade contenant des bacilles virulents; la pénétration se fait par les glandes cutanées. Arrazat a publié une observation où la morve entraîna la mort en 10 jours, sans qu'on pût trouver la plaie d'inoculation. Il ressort cependant des recherches de Nocard que le tégument absolument sain ne se laisse pas traverser : des frictions pratiquées sur 5 ânes sont restées inefficaces; opérant de même sur 15 cobayes, l'auteur n'en vit que deux qui contractèrent la morve. Les résultats positifs tiendraient à des écorchures qui passent facilement inaperçues.

Les *muqueuses* peuvent servir également à la contamination. On cite à ce propos plusieurs observations où des palefreniers ont contracté la maladie en

buvant au même seau que leur cheval, d'autres en se mouchant avec le linge qui servait à nettoyer les naseaux d'un animal malade.

L'*ingestion* de viandes infectées a pu aussi communiquer la morve. C'est du moins ce qui résulte d'observations recueillies chez le chat (Gerlach) et même chez le chien (Mordstrom). Comme nous le disions plus haut, c'est de cette façon qu'on a vu la maladie frapper, dans les ménageries, les animaux féroces tels que le lion (Hamont, Trasbot, Liesering) ou l'ours (Liesering). Malgré ces faits positifs, la question n'a pas rallié tous les suffrages. Decroix a prétendu que les animaux morts de la morve, comme les animaux morts du charbon, peuvent, sans aucun danger, servir à l'alimentation; il poussa le courage jusqu'à ingérer des viandes morveuses, cuites ou crues. Bien qu'il ne lui soit survenu aucun accident, ses assertions ne sauraient être trop vivement combattues. En supposant même que l'infection ne puisse se faire à travers la muqueuse digestive saine, le bacille pourra trouver une porte d'entrée dans une écorchure accidentelle, particulièrement au niveau de la bouche. Enfin les viandes contaminées exposent à un danger indéniable ceux qui les manient ou les préparent; ce serait une raison suffisante pour les faire rejeter. D'ailleurs les recherches les plus récentes, celles de Cadéac, de Mallet, de Nocard, nous ramènent à l'opinion de Renault sur la fréquence de l'infection par les voies digestives. C'est par ingestion que se fait le plus souvent la pénétration du virus, soit que le microbe traverse la muqueuse buccale, soit qu'il envahisse l'économie par l'intestin, comme le démontre l'existence d'altérations cæcales dans un certain nombre de cas (Micellone).

L'*appareil respiratoire* peut-il servir de voie d'introduction au virus morveux? Bollinger l'affirme et pense que c'est une porte d'entrée fréquente, surtout dans les cas où les symptômes généraux précèdent les manifestations locales. Kelsch admet que la morve aiguë est le résultat d'une contagion médiate; la morve chronique relèverait d'une contagion immédiate, c'est-à-dire d'une inoculation, et le virus s'épuiserait en accidents locaux.

MM. Cadéac et Mallet [1] ont entrepris une série de recherches expérimentales dans le but de déterminer jusqu'à quel point les voies respiratoires peuvent servir de porte d'entrée à l'infection. Ces auteurs ont établi tout d'abord que l'air expiré ne contient pas le microbe de la morve (on sait du reste qu'il est bactériologiquement pur à l'état normal). Si le jetage morveux peut rester virulent pendant 18 jours dans les abreuvoirs, l'air n'est pas capable d'entraîner les bacilles hors de l'eau. Les poussières ne pourraient pas servir davantage à la transmission de la maladie, car le virus desséché perd rapidement son action. Enfin, dans une expérience encore plus décisive, les auteurs ont inoculé à des cobayes de l'air condensé provenant d'écuries où se trouvaient des animaux morveux; les cobayes restèrent indemnes. Du reste l'arbre respiratoire ne semble pas représenter une voie favorable à l'introduction du virus. L'inoculation directe dans la trachée, quand l'appareil respiratoire est sain, n'amène le plus souvent aucun trouble. Si le poumon est altéré ou si l'on pulvérise des liquides virulents dans un cercle étroit, l'infection se produira, mais la maladie aura une grande tendance à rester localisée aux poumons; sa marche n'est donc nullement comparable à la morve dite par infection.

(1) Cadéac et Mallet, Études exp. sur la transmission de la morve par contagion médiate et par infection. *Revue de médecine*, 1887.

Dans la plupart des cas, l'homme contracte la morve du cheval, mais l'infection se produit parfois de l'homme à l'homme. Ainsi Girard fils succomba en 1825 à la morve aiguë, pour s'être piqué en faisant l'autopsie d'un élève d'Alfort, mort de la même maladie. Elliotson cite le fait d'une blanchisseuse qui fut contagionnée en lavant le linge d'un cocher atteint du farcin. On a vu des cas chez des personnes ayant soigné des malades (Féran, Brusch, Mosler). Enfin, à l'observation de Girard, on peut en ajouter d'analogues, celle de l'étudiant Rocher, rapportée par Bérard, et celle du prosecteur Albrecht de Saint-Pétersbourg. Nous signalerons encore le cas d'un vétérinaire militaire, qui contracta l'infection au cours de recherches bactériologiques poursuivies à l'Institut de Dorpat [1].

Enfin on sait que Kalning fut atteint de la morve au cours des expériences qu'il avait entreprises sur les produits solubles du bacille et succomba avant d'avoir achevé ses importantes recherches sur la malléine.

***Symptomatologie.*** — La période d'incubation de la morve est généralement assez courte, surtout quand la maladie est contractée par inoculation directe : elle ne dépasse guère 3 ou 5 jours. Parfois les premiers accidents sont apparus au bout de 24 heures; jamais ils n'ont tardé plus de 7 jours à se manifester. Dans les cas rattachés à une infection, l'incubation a pu atteindre 14, 20 et 25 jours; on a cité des faits où elle se serait prolongée pendant 2 et 3 mois, et même pendant plusieurs années. Une observation de M. Colin permet de comprendre comment on a pu observer des incubations aussi longues; dans le fait auquel nous faisons allusion, il existait des lésions pulmonaires, les fosses nasales étant intactes; on conçoit que la nature de l'affection doive être, dans ces conditions, forcément méconnue.

Les symptômes et l'évolution de la maladie varient considérablement; avec la plupart des auteurs, nous admettrons quatre formes, suivant qu'on a affaire à la morve ou au farcin et suivant que la marche est aiguë ou chronique. Mais il est important de remarquer tout de suite que jamais les formes chroniques ne succèdent à des manifestations aiguës; c'est l'inverse qui s'observe assez souvent.

Dans tous les cas, l'affection peut s'installer de deux façons différentes : tantôt ce sont les manifestations locales qui ouvrent la scène, tantôt les phénomènes généraux; c'est ce qui fait décrire deux modes de début, rattachés l'un à l'inoculation directe, l'autre à l'infection. Si la morve est généralement moins grave quand elle succède à une inoculation, c'est que l'agent pathogène est introduit dans un organisme qui, n'étant nullement préparé à le recevoir, est capable de lutter et de se défendre. Au contraire, quand l'infection naît spontanément en apparence, c'est que l'être est prédisposé, c'est-à-dire affaibli et moins résistant. En somme, il se passe pour la morve ce qu'on observait autrefois pour la variole : cette maladie, toujours très grave quand elle se développe spontanément, était relativement bénigne quand, au siècle dernier, on l'inoculait dans un but prophylactique.

Ajoutons que les divisions que nous avons admises sont forcément arbitraires, car on rencontre souvent des formes hybrides; les diverses variétés que nous allons décrire représentent donc des types quelque peu schématiques.

[1] HARTGE, Ein Fall von Malleus humidus acutus beim Menschen. *St-Petersb. med. Wochenschr.*, 1890.

1° **Morve aiguë.** — Quand la maladie revêt une marche rapide, c'est généralement sous la forme morveuse qu'elle se présente, celle-ci s'installant d'emblée ou succédant à l'une des deux formes chroniques.

Comme nous le disions plus haut, l'invasion peut être marquée par l'apparition de phénomènes généraux, et, dans quelques cas, par des frissons. Mais ce qui domine dès le début, c'est la faiblesse qu'éprouve le malade; en même temps, il se plaint de céphalalgie; souvent il est pris de nausées; l'anorexie est absolue. Il y a là un ensemble symptomatique qui, surtout lorsqu'il est complété par l'existence d'épistaxis, fait penser à une fièvre typhoïde. On observe en plus des manifestations douloureuses au niveau des membres, et particulièrement des articulations; ces douleurs, quelquefois vagues et mal localisées, peuvent devenir très intenses, au point de simuler un rhumatisme articulaire aigu. Plus vives la nuit que le jour, elles reviennent spontanément ou ne se font sentir qu'à l'occasion des mouvements ou des pressions. Elles occupent généralement plusieurs jointures, mais peuvent, dans quelques cas, se localiser sur une seule. L'importance de ces manifestations articulaires justifie la description d'une *période arthralgique*.

Pourtant les accidents ne sont pas toujours aussi intenses, et, dans quelques cas, les malades ont pu continuer à vaquer à leurs affaires; c'est la *forme ambulatoire* de Bollinger.

Le plus souvent, les phénomènes généraux sont précédés de manifestations locales; ce mode de début est rattaché à l'inoculation directe. La plaie peut être déjà cicatrisée ou en voie de guérison; ailleurs, elle est ulcérée, offrant un aspect chancroïde et tendant à gagner de proche en proche.

Au niveau des parties découvertes, telles que la face, les mains, les pieds, on voit survenir une tuméfaction assez considérable. La peau, distendue, est sillonnée par des traînées de lymphangite formant des cordons durs, noueux, sensibles à la pression. Les ganglions correspondants sont rapidement envahis; ils sont tuméfiés et douloureux. Quelquefois, on observe sur les membres des phlébites qui, le plus souvent, accompagnent les angioleucites.

Au bout de 2 ou 3 jours, apparaît un des phénomènes les plus remarquables de la morve aiguë : c'est une inflammation particulière, sorte d'érysipèle siégeant sur un œdème dur, mal limité et n'offrant pas l'aspect grenu et le bourrelet si caractéristique de l'érysipèle franc. Il occupe généralement la face, plus rarement les membres; au niveau des jointures, il débute autour d'une vésicule ou d'une pustule; parfois il commence au niveau des points lacrymaux (Hallopeau et Jeanselme). Il s'étend rapidement et donne au malade un aspect assez spécial : le nez est déformé, la lèvre supérieure est enflée et couverte de croûtes fétides; les joues tuméfiées semblent le siège d'une lésion phlegmoneuse; les paupières gonflées recouvrent les yeux, et entre les voiles palpébraux s'écoule un liquide puriforme caractéristique; en soulevant les paupières, on voit que les conjonctives sont seulement infiltrées de liquide. Le front est envahi; quelquefois même l'inflammation s'étend au cuir chevelu. L'érysipèle se couvre bientôt de vésicules, de bulles, de phlyctènes sanguinolentes, et peut par places présenter des points sphacélés.

Sur les membres, on peut voir survenir des plaques gangreneuses, succédant à des collections purulentes et laissant à nu, à leur chute, les tendons et les os.

Vers le sixième jour, se produit d'habitude une éruption pustuleuse. Ce sont d'abord de petites taches rouges, qui se transforment en papules acuminées,

dures, blanchâtres, puis se remplissent de pus. Cette évolution se fait en 24 heures. Alors la lésion se présente sous l'aspect de pustules non ombiliquées, acuminées, pointues ou plates, entourées d'une aréole rosée, reposant quelquefois sur une base large et dure. Ces pustules se réunissent parfois de manière à former des plaques purulentes; elles renferment un pus jaunâtre, quelquefois sanguinolent. Généralement discrètes, elles peuvent devenir assez nombreuses pour faire penser à une éruption de variole. Elles siègent sur les membres, la face, et particulièrement les joues, les paupières, le front et le nez; elles peuvent aussi se montrer sur les muqueuses, particulièrement sur la conjonctive, la pituitaire, la langue, le voile du palais et les amygdales.

Les pustules, dans quelques cas, se transforment en bulles remplies de pus ou de sanie sanguinolente, se déchirant plus tard et laissant à leur place des ulcères cupuliformes à tendance extensive; d'autres se couvrent de croûtes et se dessèchent.

Les diverses lésions cutanées que nous venons d'indiquer peuvent être le point de départ d'altérations gangreneuses : des plaques de sphacèle surviendront autour des pustules ou des piqûres accidentelles; d'autres se produiront sans cause apparente; d'autres enfin seront précédées d'épanchement sanguin dans le tissu cellulaire. Au-dessous des escharres, de vastes collections purulentes se développent; et, si l'évolution est assez lente pour permettre l'élimination des tissus sphacélés, les parties profondes, les tendons, les os seront mis à nu.

Signalons enfin, d'après Bouley et Nonat, une éruption caractérisée par de gros boutons avec infiltration sanguine et purulente du derme.

En même temps que l'éruption, parfois avant elle, se développent les accidents caractéristiques de la morve. C'est d'abord un sentiment de gêne dans le nez et l'arrière-gorge; le malade a la sensation d'un obstacle obstruant ses narines et fait des efforts pour le chasser; il s'écoule un peu d'humeur gluante, quelquefois on voit survenir une épistaxis. L'enchifrènement fait de rapides progrès; la voix est nasonnée; l'expiration par les fosses nasales devient sifflante; enfin, le jetage s'établit. C'est un écoulement abondant, souvent plus abondant par la narine gauche que par la droite; il est constitué par des matières muco-purulentes, striées de sang ou brunâtres, visqueuses, s'attachant aux narines et aux lèvres, et déterminant des excoriations sur ces diverses parties. Pourtant le jetage est moins considérable chez l'homme que chez le cheval; il peut même faire défaut; c'est quand le malade est prostré et couché sur le dos; les matières s'écoulent alors dans l'arrière-gorge. L'examen du nez fera constater que la muqueuse est rouge, excoriée, offrant quelquefois des ulcérations qui pourront gagner en profondeur, envahir le périchondre, perforer la cloison ou le vomer.

Les diverses portions de la face sont profondément altérées : la racine du nez est tuméfiée et douloureuse à la pression; la conjonctive est rouge, gonflée, sécrétant un liquide muco-purulent et quelquefois couverte de pustules. Les gencives sont sanguinolentes, fuligineuses, souvent ulcérées, et ces diverses altérations donnent à l'haleine une odeur infecte. Des pustules et des ulcérations recouvertes de pus ou de sang occupent les amygdales, le pharynx, le larynx. On conçoit que la déglutition et la phonation deviennent très difficiles; la voix est enrouée; quelquefois l'aphonie est complète. La gêne du malade peut encore être augmentée par le développement d'un phlegmon au niveau du plancher de la bouche.

[G.-H. ROGER.]

Les glandes salivaires et les ganglions des régions parotidiennes et sous-maxillaires sont envahis et déterminent dans ces divers points un gonflement considérable. Les adénopathies peuvent même suppurer et donner naissance à des adéno-phlegmons qui s'ouvrent à l'extérieur.

Enfin, le malade est tourmenté par de la toux; il expectore des matières muco-purulentes analogues à celles qui constituent le jetage. Les crachats sont fétides; la poitrine est remplie de râles sibilants et ronflants disséminés. Plus tard, on trouve de la submatité aux bases; il se produit alors une broncho-pneumonie, déterminant une violente dyspnée et hâtant la terminaison fatale.

Dans quelques cas, ces lésions qui sont habituellement tardives, se sont montrées au début. Mac Donnell rapporte l'observation d'un cocher qui contracta la maladie pour avoir bu au même seau que son cheval; les accidents initiaux furent ceux d'une angine suraiguë. Dans le cas de Lussana et Romano, les manifestations pulmonaires furent les premières en date.

En même temps que se déroulent ces diverses manifestations locales, l'état général du malade s'aggrave rapidement et reproduit l'ensemble des phénomènes qu'on observe à la fin de toutes les infections graves.

La fièvre, légère au début, atteint 40° et même 41°; souvent la rémission matinale est très marquée et fait tomber la température de 1 ou 2 degrés. Après avoir présenté des oscillations assez grandes, la courbe forme un plateau continu, mais n'arrive jamais à des chiffres hyperpyrétiques. Le pouls est petit, faible, rapide, atteignant 100 et 150, quelquefois irrégulier. La respiration s'accélère, devient pénible; la peau se couvre de sueurs abondantes et nauséabondes.

Les phénomènes nerveux s'aggravent rapidement; au début il y avait du vertige, des bourdonnements d'oreille, une céphalalgie, d'ailleurs moins marquée que dans la fièvre typhoïde. Puis le sommeil devient mauvais, le malade est agité, tourmenté par des cauchemars; le délire s'installe, d'abord nocturne, persistant ensuite pendant le jour.

A ces manifestations s'ajoutent d'autres troubles dans les divers appareils. Ce sont des hémorragies, et particulièrement des épistaxis qui peuvent se montrer dès le début; des vomissements qu'accompagne une diarrhée séreuse, fétide, involontaire. La rate est hypertrophiée. L'urine est albumineuse, parfois hémaphéique; elle contient de la tyrosine et de la leucine (Bollinger). La mort survient au milieu du coma ou des convulsions.

La *durée* de la morve aiguë varie suivant que les accidents apparaissent d'emblée ou surviennent au cours d'une forme chronique; dans le premier cas, l'évolution se prolonge pendant trois ou quatre semaines, exceptionnellement 40 ou 50 jours; dans le second cas, la mort survient en 3 ou 4 jours; cependant chez le malade d'Hallopeau et Jeanselme, la poussée aiguë terminale dura 40 jours.

On a bien cité des cas de guérison, mais la plupart d'entre eux ne sont pas de nature à entraîner la conviction : tels sont ceux de Jacquez et de Mackenzie : dans ce dernier fait il s'est agi, semble-t-il, d'un simple phlegmon du plancher de la bouche. Pourtant Hertwig a rapporté deux observations, dont l'une, au moins, semble probante. Dans le cas plus récent de Garstang, les recherches bactériologiques furent négatives.

2° **Farcin aigu.** — Les observations de farcin aigu sont assez rares et assez

incomplètes; aussi Bollinger réunit-il la description de cette forme à celle de la morve aiguë.

Le farcin aigu peut débuter par des lésions locales ou des phénomènes d'infection générale. Dans les deux cas les manifestations symptomatiques ne diffèrent pas de celles que nous avons décrites à propos de la morve. On retrouve les frissons, la fièvre, la céphalalgie, les vomissements et surtout les douleurs articulaires qui peuvent simuler le rhumatisme; localement on observe des traînées de lymphangite, avec adénopathies douloureuses, œdème des membres et même phlegmon érysipélateux.

Vers le sixième ou le septième jour, apparaissent des abcès multiples; tantôt ce sont des tumeurs indolentes, recouvertes d'une peau pâteuse, molle, de couleur normale; tantôt la peau est dure, rouge ou violacée, douloureuse; la tumeur renferme du sang ou une sanie rougeâtre, rarement du pus. De ces abcès partent souvent des traînées d'angioleucite. Les tumeurs peuvent se sphacéler ou s'ouvrir et se transformer en plaies ulcéreuses.

A côté de ces abcès sous-cutanés, on peut observer des collections purulentes plus volumineuses, occupant le tissu cellulaire.

L'état du malade est très grave : la fièvre est intense, l'adynamie profonde. Puis, vers la deuxième ou la troisième semaine, quelquefois seulement à la quatrième, se produit une éruption de nombreuses pustules qui peuvent, elles aussi, aboutir à la gangrène.

Au bout de 5 ou 6 semaines le malade est pris de délire; les selles sont involontaires et fétides; le corps est couvert de sueurs profuses et la mort survient dans le coma.

La durée du farcin aigu est généralement plus longue que celle de la morve; la vie se prolonge pendant 40 ou 45 jours. Il existe pourtant quelques faits où l'évolution n'a pas dépassé deux semaines.

Hertwig, Lorin, Eck ont cité des cas de guérison, mais on doit se demander s'il ne s'agissait pas de simples piqûres anatomiques. On peut, en tout cas, affirmer que la terminaison sera fatale, quand s'est produite l'éruption pustuleuse.

5° **Farcin chronique.** — Contrairement à ce qui se passe pour les formes aiguës, le farcin chronique est plus fréquent que la morve. Tardieu, qui le premier a donné une description exacte des formes chroniques, en a réuni 49 cas, dont 33 se rapportent au farcin.

L'affection peut débuter par des phénomènes locaux, s'établissant 3 ou 4 jours après l'inoculation, alors que la plaie est souvent cicatrisée. Le membre atteint est gonflé, offrant des traînées de lymphangite; les ganglions sont tuméfiés et douloureux. La fièvre est assez vive; l'état gastrique est très marqué, pouvant s'accompagner de nausées et de vomissements. Enfin apparaissent des abcès qui rapidement prennent un caractère spécial.

Quand la maladie naît par infection, parfois même après une inoculation directe, ce sont les troubles généraux qui ouvrent la scène. Le patient se plaint de malaise, de lassitude, de douleurs vagues. La fièvre est vive, mais elle diminue vers le troisième ou le quatrième jour. En même temps on observe les troubles que nous avons déjà signalés dans les autres formes, inappétence, céphalalgie, nausées.

Les douleurs des membres peuvent quelquefois être intenses, s'accompagner de gonflement articulaire et rappeler le rhumatisme subaigu. Les mouvements

sont difficiles; il y a de la raideur dans les jointures. Enfin le malade peut ressentir au niveau des lombes et du dos de véritables douleurs fulgurantes.

Pourtant les phénomènes prémonitoires n'ont pas toujours cette intensité; il est des cas où tout se borne à de la lassitude et à des arthralgies tolérables.

Au bout d'un mois ou de six semaines, se produisent les abcès qui caractérisent essentiellement le farcin chronique. Ils apparaissent rapidement, comme d'emblée, se montrant à la fois ou successivement sur plusieurs points. Généralement il se fait une première poussée de 4 ou 5 abcès, puis il s'en développe de nouveaux, de sorte que leur nombre s'élève à 15 ou 20. Ces lésions siègent sur les membres, particulièrement sur les membres inférieurs, entourant souvent les articulations, se localisant ailleurs à la suite d'une contusion ou sur des points déjà malades, pouvant enfin occuper les muscles, surtout les fléchisseurs. Dans quelques cas, les abcès se sont développés au niveau de la face, du front ou des tempes; il est exceptionnel d'en observer sur le tronc. Recouvertes d'une peau violacée ou bleuâtre, ces collections sont mal circonscrites, volumineuses, pouvant contenir jusqu'à 500 grammes de liquide et donnant à la palpation la sensation d'un empâtement diffus. Parfois leur évolution a pu rappeler celle du phlegmon. Mais, le plus souvent, la douleur est peu marquée, sauf quand il s'agit de collections profondes, étranglées par des aponévroses.

Ces abcès peuvent disparaître brusquement. Généralement ils s'ouvrent à l'extérieur et cette terminaison, qui survient rapidement dans la variété phlegmoneuse, est au contraire fort lente dans les cas de lésion non inflammatoire; elle peut ne se produire qu'après 8 ou 10 mois. Dans la variété phlegmoneuse, l'abcès renferme du pus; dans les autres cas, on trouve du sang pur, plus souvent un mélange de sang et de pus, ou bien un liquide jaunâtre, visqueux ou séreux, inodore ou fétide, et strié de sang.

Une fois ouvertes les lésions peuvent se cicatriser assez rapidement; c'est ce qui a lieu dans les formes subaiguës, et cette évolution favorable s'explique par une rapide disparition des bacilles (Hallopeau et Jeanselme).

Dans quelques cas très rares, les tumeurs farcineuses se développent lentement, s'indurent et finissent par se résorber, en laissant à leur suite de vives douleurs (Monneret).

Plus souvent il se produit des ouvertures multiples qui prennent un caractère fistuleux; il se forme des ulcérations rebelles, livides, à bords calleux et saillants, ayant peu de tendance à grandir et encore moins à se cicatriser; quelquefois les parties profondes finissent par être atteintes et les os sont mis à nu. Quand le marasme a fait des progrès, la peau qui entoure les ulcères devient noire et perd toute souplesse.

Les ganglions lymphatiques ne sont pas toujours atteints. Les adénopathies, qui s'observent surtout au niveau des aisselles et des aines, sont consécutives à des angioleucites locales ou à des abcès des régions voisines. Parfois elles survivent aux lymphangites ou se produisent après leur disparition, ce qui a pu les faire considérer comme primitives.

A ce moment, l'infection peut n'être caractérisée que par la faiblesse du malade, l'anorexie et, localement, par l'existence des abcès. Ceux-ci tendent parfois à la guérison et peuvent même se cicatriser. On pense que l'évolution est terminée et que le malade va guérir; cette amélioration trompeuse qui survient vers le deuxième mois peut se prolonger de 30 à 60 jours; puis les

phénomènes morbides récidivent et reprennent leur marche progressive. Dans une observation d'Hallopeau et Jeanselme, la guérison apparente persista pendant trois ans.

Les ulcères, qui ne sont jamais primitifs, succèdent, avons-nous dit, aux abcès; leurs bords sont renversés; la peau est décollée; il s'écoule un liquide visqueux qui se concrète en croûtes épaisses. Plus tard, les bords sont noirâtres, calleux, saillants, quelquefois lardacés; au fond de l'ulcération on voit les tendons dénudés et parfois les os nécrosés. Pourtant l'ulcère n'est pas la suite nécessaire de l'abcès; celui-ci peut s'ouvrir par un pertuis qui se transforme en fistule.

Il n'y a pas d'éruption, sauf dans quelques cas assez rares, où l'on a observé un furoncle au niveau du nez (Hertwig), un érysipèle au niveau des membres (Monneret).

Pendant que ces lésions évoluent, les autres manifestations se modifient, les douleurs vagues du début se fixent à une articulation, ou plutôt, suivant la remarque de Tardieu, autour d'une articulation; ce sont des douleurs périarticulaires, gênant les mouvements de la jointure et siégeant spécialement au niveau du genou et du bassin. Souvent, à cette époque, on voit se développer une tuméfaction douloureuse du testicule; parfois le sarcocèle est très volumineux.

La fièvre n'a pas de cycle déterminé; quelquefois elle prend le type intermittent, revenant sous forme d'accès tierces et pouvant être améliorée par le sulfate de quinine; plus tard elle reparaît sous un autre type. A la fin, elle revêt le caractère hectique, avec frissons répétés le soir, sueurs nocturnes, etc. L'amaigrissement est énorme, les yeux sont ternes, le visage est livide et jaune, la peau est sèche, rugueuse, parfois subictérique; les poils s'allongent et tombent. Il existe une diarrhée rebelle et, quelquefois, des vomissements. Le malade est tourmenté par une toux sèche, sans que l'auscultation révèle de bruits anomaux au niveau des poumons; il se plaint de céphalalgie. La prostration et la lassitude augmentent. Enfin, peu à peu, les facultés intellectuelles s'éteignent, et le malade, épuisé par la suppuration, le corps couvert d'ulcères, succombe au milieu d'un délire vague.

En résumé, les symptômes du début se prolongent généralement pendant deux semaines; les abcès apparaissent du treizième au quinzième jour; puis vers le deuxième mois survient une amélioration plus ou moins longue, à la suite de laquelle la maladie reprend sa marche et évolue progressivement jusqu'à la mort.

Tardieu a noté que dans 10 cas l'affection s'est terminée par une période aiguë; trois fois seulement elle a suivi une marche chronique et régulièrement progressive. L'évolution peut être précipitée par une maladie surajoutée, par exemple par le développement secondaire d'une infection purulente. Dans le cas de Besnier, la terminaison fatale fut provoquée par des accidents urémiques, liés à une néphrite morveuse.

La guérison est possible : Tardieu en a réuni 6 cas. Mais le malade est exposé à des rechutes, et ce n'est souvent qu'au bout d'un an et même après un temps plus long, que la guérison est assurée. C'est là un des caractères importants du farcin chronique. Dans le cas d'Hallopeau, la rechute ne se produisit qu'au bout de trois ans. Dans l'observation plus récente de Rémy, le malade, présenté comme guéri, le 16 juin 1896, à l'Académie de médecine, rentrait 4 mois plus

tard dans le service de Quenu, d'où il sortait définitivement guéri au bout de 2 mois [1].

Parmi les cas de guérison authentiques, on peut citer encore les observations de Jakowski, Holmes, Joubert, où la nature de la maladie a été déterminée par l'examen bactériologique.

La mort est la terminaison habituelle, qui arrive en général au bout de 12 ou 15 mois (Tardieu); dans certains cas, les accidents ont évolué en 4 mois, dans d'autres, ils se sont prolongés pendant 3 et 4 ans et même 11 ans (Bollinger).

*Angioleucite farcineuse.* — Tardieu a justement insisté sur une forme atténuée du farcin où tout se borne à des manifestations locales.

A la suite d'une piqûre, on voit la main et le bras se gonfler; les téguments se couvrent de traînées de lymphangite, les ganglions axillaires se tuméfient; les phénomènes généraux, assez vifs au début, se calment bientôt et l'affection revêt une marche chronique. Des abcès se développent, analogues à ceux que nous avons décrits dans l'histoire du farcin, mais se montrant surtout autour des lymphatiques. Les accidents restent ainsi localisés et peuvent ne pas troubler l'état général; pourtant, le plus souvent, le malade maigrit, il se sent fatigué et présente des accès fébriles irréguliers.

Après un an environ, l'affection finit par guérir. Mais, même dans cette forme atténuée, le malade est exposé à des rechutes qui sont toujours à craindre tant que la cicatrisation n'est pas parfaite et que les adénopathies n'ont pas complètement disparu.

*Farcinose mutilante de la face.* — A la session d'avril 1891 de la Société française de dermatologie, M. Besnier et MM. Hallopeau et Jeanselme ont appelé l'attention sur une forme particulière de farcin chronique. Dans le cas de M. Besnier, il s'agissait d'un malade présentant, au niveau de la face, des lésions qui rappelaient celles de la syphilis térébrante. L'infection, qui avait débuté par le poumon, envahit la face par le canal nasal et le lacrymal; elle détermina la production d'infiltrations et d'ulcérations qui détruisirent une partie du nez, attaquèrent la voûte palatine, échancrèrent la lèvre supérieure. Dans l'observation de MM. Hallopeau et Jeanselme, la lèvre supérieure était complètement détruite; la lésion débutait par des « gommes farcineuses », qui se transformaient en vastes ulcérations à bords décollés, à fond plus large que l'ouverture. Cette mutilation de la face se produisait sans donner lieu à du jetage et sans produire de douleur.

4° **Morve chronique.** — Rarement la morve chronique s'établit d'emblée; le plus souvent elle succède au farcin chronique (morve chronique farcineuse).

Comme dans les autres formes, l'affection débute par de la fatigue, des malaises, des douleurs articulaires et musculaires. Dans quelques cas, où ces douleurs siègent au niveau de la poitrine, on les rattache tout d'abord à de la pleurodynie ou à un point pleurétique. Après ces premières manifestations ou dès le début, dans les cas de morve chronique non farcineuse, le malade éprouve des douleurs au niveau de la gorge. La voix est nasonnée; les narines sont obstruées

[1] Joubert, Contrib. à l'étude clinique et thérapeutique de la morve humaine. *Thèse de Paris*, 1897.

de mucosités, surtout la narine gauche; l'air passe difficilement et le malade éprouve une tension douloureuse à la racine du nez, entre les yeux. Il s'écoule bientôt des mucosités épaisses, souvent striées de sang, contenant parfois de petits caillots, et se concrétant sur les lèvres et les ailes du nez sous forme de croûtes sèches et noirâtres; l'écoulement est inodore; les ganglions sous-maxillaires ne sont généralement pas engorgés. Il est rare que le jetage soit abondant; souvent il n'y a qu'un peu d'enchifrènement. Parfois les manifestations nasales sont tellement peu marquées qu'elles passent inaperçues et ne sont reconnues qu'à l'autopsie.

Les ulcérations de la pituitaire sont difficiles à voir, mais on peut les sentir au moyen du stylet et constater, dans quelques cas, la perforation de la cloison. On observe en même temps des ulcérations rebelles, à marche lente, au niveau de la bouche et du pharynx; le laryngoscope en fait voir sur le larynx et la trachée. Ces ulcérations, entremêlées de points cicatriciels déprimés, sont cupuliformes, remplies d'un pus jaunâtre et reposent sur un fond tomenteux et rouge.

La voix est altérée, enrouée, quelquefois presque complètement éteinte; la déglutition est difficile. La douleur thoracique que nous avons signalée au début persiste et augmente pendant la déglutition. Le malade se plaint de souffrir de la gorge, de ressentir une sorte de brûlure le long de la trachée et surtout derrière le sternum; la pression au niveau de cet os est souvent douloureuse. La toux est fréquente, profonde, donnant issue à des crachats épais et grisâtres. La dyspnée, qui est plus ou moins marquée, peut, dans quelques cas, se manifester avant l'apparition des altérations nasales. Quand celles-ci sont légères, c'est la toux qui domine; tantôt elle est liée à de la congestion pulmonaire, tantôt elle est due à des foyers de broncho-pneumonie dont la marche est subaiguë, la résolution lente et souvent incomplète. Dans les formes pures, il n'existe pas de manifestations éruptives au niveau de la peau; les téguments sont terreux et jaunâtres. A la fin, les extrémités sont œdématiées.

Les symptômes généraux sont identiques à ceux du farcin chronique : le malade est épuisé, anémié, tourmenté par des nausées, des vomissements, de la diarrhée. Enfin, de même que dans le farcin, il éprouve des douleurs au niveau des articulations et des muscles; vagues et erratiques au début, ces douleurs se localisent plus tard autour d'une jointure. Les manifestations douloureuses sont souvent très marquées dans cette forme; le patient se plaint de souffrir au niveau des lombes et du cou et ne peut remuer qu'avec peine; parfois il existe une douleur localisée au thorax, qui, par son intensité et la dyspnée qu'elle détermine, simule assez bien un point pleurétique.

L'évolution est lente; la morve chronique est certainement la forme où la vie se prolonge le plus longtemps; quand elle est dégagée des manifestations farcineuses, elle peut n'entraîner la mort qu'au bout de six ans. La terminaison fatale semble presque constante. Tardieu n'a pu trouver aucun cas de guérison et c'est avec les plus grandes réserves qu'il faut citer le fait de Bourdon. Il semble pourtant qu'on peut accepter l'observation de Carnevale-Arella.

***Pronostic.*** — Nous n'avons pas besoin d'insister sur la gravité des différentes formes de l'infection farcino-morveuse. Les cas aigus comportent un pronostic

presque constamment fatal; les observations où le malade a guéri sont tellement rares qu'elles ne peuvent guère entrer en ligne de compte.

Seul le farcin chronique semble pouvoir rétrocéder assez souvent : Tardieu avait cité 6 guérisons. La terminaison favorable peut s'observer dans le quart et même le tiers des cas; c'est ce qu'on voit surtout quand la lésion reste locale et que les phénomènes se réduisent à une simple angioleucite. Nous avons, du reste, à propos de différentes formes, indiqué leur évolution et nous avons fait voir dans quelle proportion l'infection pouvait guérir.

Dans une thèse fort intéressante, Prieur [1] a insisté sur la curabilité de la morve chez le cheval et chez l'homme. Il a réuni 52 observations, dont plusieurs sont inattaquables; tels sont les faits de Gold, Holmes, Rémy où des inoculations ont été faites à des cobayes. La plupart de ces cas favorables se rapportent au farcin chronique et surtout à des angioleucites. Dans bien des cas, la guérison n'a été obtenue qu'après plusieurs mois et même 2 ans de traitement.

**Diagnostic.** — Le diagnostic de la morve présente souvent de très grandes difficultés; aussi, dans les cas douteux, devra-t-on avoir recours à la méthode expérimentale. Autrefois l'âne servait de réactif. Quand on utilise cet animal, voici comment on opère : après avoir rasé la région frontale, on pratique des scarifications cutanées, puis on étale à la surface, en ayant soin de bien frotter, le pus suspect. Du dixième au quinzième jour apparaissent les phénomènes généraux et l'animal ne tarde pas à succomber par broncho-pneumonie. L'autopsie révèle des granulations morveuses dans les viscères.

Au lieu de l'âne, on peut employer le chien; on aura recours à la même méthode et, 4 ou 5 jours après l'inoculation, on verra survenir un chancre morveux qui guérira plus tard.

Christot et Kiener eurent le mérite de proposer une méthode plus simple : ils conseillèrent de pratiquer l'inoculation au cobaye; l'animal meurt en 8 ou 10 jours avec des lésions caractéristiques.

La meilleure méthode est celle de Straus. On injecte le pus suspect dans le péritoine d'un cobaye mâle. Au bout de 48 heures se développe une vaginalite testiculaire; la peau du scrotum est rouge et tendue et les deux feuillets de la vaginale sont soudés par un exsudat purulent. Le testicule et l'épididyme sont rarement atteints. Le seul inconvénient de cette méthode, c'est que le pus peut contenir des bactéries diverses capables de déterminer une septicémie péritonéale mortelle; on fera donc bien d'inoculer deux cobayes, l'un sous la peau, l'autre dans le péritoine.

L'inoculation n'est pas toujours nécessaire. Très souvent il suffit de pratiquer de simples recherches bactériologiques, les cultures du bacille étant, comme nous l'avons vu, tout à fait caractéristiques; on devra donc semer le pus, le jetage, parfois le suc des ganglions. Dans les observations de Kiemann, de Hartge, la culture a permis d'affirmer la nature spécifique des troubles observés. Réciproquement, Weichselbaum rapporte que, chez un malade qu'on soupçonnait atteint de la morve, les cultures ne firent trouver que de simples agents pyogènes.

Ce sont en effet les diverses affections purulentes qui simulent le plus la maladie que nous étudions : il existe des *pyohémies* à marche particulière-

[1] Prieur, De la morve chez l'homme et chez le cheval, de sa curabilité. *Thèse de Paris*, 1898.

ment lente où le diagnostic différentiel est véritablement impossible. M. Jaccoud a insisté sur les cas de pyohémie d'apparence spontanée qu'il propose de désigner sous le nom de maladie de Colles et qui sont dus au streptocoque ou au staphylocoque.

Dans bien des cas l'absence de lésions viscérales devra faire mettre en doute le diagnostic d'infection purulente. Dans une observation de M. Bucquoy [1] où le malade exerçait la profession de charretier et où l'examen le plus attentif ne montra aucune altération viscérale, cet habile clinicien pensa qu'il s'agissait probablement d'un cas de farcin et les inoculations de M. Nocard vinrent confirmer le diagnostic. Dans un fait rapporté par Féréol [2], le malade présentait des abcès multiples, sans aucune localisation interne; l'inoculation, également pratiquée par M. Nocard, fut négative et un examen minutieux permit de reconnaître que les foyers suppuratifs avaient été déterminés par des piqûres de morphine.

Par ses localisations multiples, l'infection pourra simuler tantôt une simple *lymphangite*, tantôt un *érysipèle* de la face ou un *œdème charbonneux* des paupières. Dans ce dernier cas, la marche est tellement différente que le doute ne sera pas de longue durée. Les lymphangites ont aussi une évolution dissemblable; s'il s'agit de piqûre anatomique, les accidents cutanés et les manifestations générales débutent plus rapidement, 12 à 14 heures après l'inoculation. Cependant le diagnostic n'est pas toujours facile, et plusieurs cas, rapportés comme des exemples de morve guérie, peuvent aussi bien être considérés comme de simples piqûres anatomiques. Ce n'est que la marche de la maladie et l'apparition d'éruptions spéciales qui permettent d'affirmer la nature spécifique de la lymphangite.

L'érysipèle de la face a des caractères qui permettent de le distinguer des lésions érysipélatoïdes de la morve : l'inflammation morveuse est moins bien limitée, le bourrelet caractéristique fait défaut; enfin il existe d'autres altérations cutanées qui permettent d'affirmer qu'on ne se trouve pas en présence d'un simple érysipèle.

La *phlébite* ne pourra guère donner lieu à confusion, quand elle occupe les membres; mais si elle envahit les veines de la face et de l'orbite, elle déterminera des troubles d'une interprétation parfois difficile : on verra survenir un gonflement œdémateux de la face et des paupières, du coryza et même du jetage et, dans quelques cas, des éruptions miliaires sur la face. Cependant les lésions restent localisées et ne s'accompagnent pas d'altérations cutanées et de douleurs articulaires; ce sera donc d'après les phénomènes concomitants qu'on fera le diagnostic.

Quand il s'agit de la morve proprement dite, il n'est pas toujours aisé de déterminer la nature des lésions nasales et pharyngées. Le diagnostic avec le *coryza purulent* pourra présenter certaines difficultés. Dans un cas que nous avons eu l'occasion d'observer récemment, un malade avait un jetage nasal surtout marqué à gauche, avec gonflement œdémateux de la face; l'état général était très grave; la température oscillait entre 39 et 40° : la rate était hypertrophiée; sur le corps on voyait une éruption érythémateuse. Les recherches bactériologiques, complétées par l'autopsie, nous ont montré qu'il s'agissait d'une streptococcie. Le microbe avait d'abord atteint les fosses nasales, puis il avait provoqué

[1] Bucquoy, *Société médicale des hôpitaux*, 1887.
[2] Féréol, *Ibid.*, 1887.

la suppuration du sinus sphénoïdal et des méninges crâniennes; en même temps il avait envahi l'organisme et déterminé une vraie septicémie; le sang pris dans une veine pendant la vie, donna des cultures pures de streptocoque. Il est certain que, sans les recherches bactériologiques, le diagnostic aurait été presque impossible.

La forme chronique sera plus facilement distinguée de l'ozène, des ulcérations scrofuleuses ou tuberculeuses du nez ou de la gorge. Il est également simple de rattacher à leur véritable cause les lésions de la lèpre ou les épithéliomes.

Le diagnostic avec les lésions *syphilitiques* peut présenter de grandes difficultés. L'exacerbation nocturne n'appartient pas exclusivement aux douleurs syphilitiques, c'est un caractère qu'on retrouve dans la morve, mais il est moins constant et moins marqué. Les déformations du nez s'observent dans les deux cas, mais leur aspect n'est pas semblable. Les caractères différentiels les plus importants nous sont fournis par l'étude même des lésions. Les gommes se développent lentement et leur contenu diffère de celui que renferment les nodules morveux; même ulcérées, les syphilides n'ont pas les contours irréguliers, capricieux des lésions morveuses. Quand la syphilis envahit le larynx, elle se distingue encore par sa localisation épiglottique. Enfin, dans les cas douteux, l'épreuve thérapeutique permettra de reconnaître la nature du mal.

Si l'infection morveuse débute par des phénomènes généraux graves, on peut penser à une fièvre éruptive et surtout à une *fièvre typhoïde*; dans ce dernier cas, la céphalalgie plus intense, la bronchite et la diarrhée concomitantes et surtout la marche si particulière de la température devront servir de base au diagnostic.

Dans l'observation rapportée par Hartge, l'infection ayant commencé par du catarrhe des voies respiratoires fut tout d'abord rattachée à la *grippe*, erreur que justifiait l'épidémie que nous traversions à cette époque; plus tard apparurent des douleurs articulaires, des érythèmes; enfin il se produisit une sécrétion nasale, renfermant les bacilles caractéristiques, presque à l'état de pureté.

Les douleurs articulaires, qui sont quelquefois si vives dans la morve, pourront faire penser à un *rhumatisme articulaire aigu* et, plus souvent encore, à un *pseudo-rhumatisme infectieux*. Il faut avouer que, dans quelques cas, le diagnostic devra rester en suspens pendant un certain temps; il ne pourra être établi que par la marche différente des phénomènes et le développement des diverses lésions que nous avons décrites.

***Anatomie pathologique.*** — Les lésions de la morve se présentent sous deux aspects différents : tantôt ce sont des altérations suppuratives analogues à celles qu'on observe dans l'infection purulente, tantôt des nodules qu'on a pu comparer aux productions tuberculeuses. Les altérations, d'apparence pyohémique, sont surtout fréquentes chez l'homme; les altérations tuberculiformes chez le cheval; aussi avait-on voulu, à un moment, décrire des caractères différents aux productions morveuses, d'après leur origine.

Les recherches de M. Renaut[1] sont venues rétablir l'unité anatomo-patholo-

[1] Renaut, Lésions anatomiques de la morve équine. *Comptes rendus*, 1875.

gique de la morve, en montrant que, chez le cheval comme chez l'homme, les granulations morveuses diffèrent notablement du tubercule et se rapprochent davantage des foyers pyohémiques. « Au point de vue anatomique, dit J. Renaut, la pyohémie, la morve, la tuberculose, la syphilis forment un groupe naturel; toutes ces maladies infectieuses ont pour caractère anatomique commun la production d'inflammations disposées par nodules et offrant une tendance marquée à la caséification; toutes paraissent originairement dériver de l'imprégnation de l'économie par un agent virulent plus ou moins saisissable. »

Les recherches récentes ont confirmé cette manière de voir et ont démontré que la granulation morveuse tient le milieu entre la suppuration et le tubercule; elle est plutôt analogue aux lésions suppuratives dans les cas aigus, aux lésions tuberculeuses dans les cas chroniques.

L'étude histogénique de la morve a été faite ls plus souvent sur des lésions produites expérimentalement; les meilleures descriptions sont celles données par Baumgarten, Leclainche et Montané[1] et surtout par Leredde[2] dans un travail fort intéressant.

Le premier phénomène est représenté par une accumulation intra-vasculaire de leucocytes polynucléaires; ces leucocytes s'emparent des bacilles et arrivent en si grand nombre qu'ils obstruent les capillaires où ils s'amassent. Ainsi se trouve constitué un nodule embryonnaire. Puis les cellules tombent en dégénérescence, leur noyau se fragmente, leur protoplasma devient caséeux. Les bacilles rendus à la liberté sont en partie repris par les cellules endothéliales vasculaires qu'on voit se tuméfier. Si l'évolution peut continuer, de nouveaux leucocytes se grouperont autour de la masse centrale caséeuse.

Dans les cas chroniques, les leucocytes mononucléaires prennent part au processus. En même temps se développe un tissu de sclérose, qui peut renfermer des îlots caséeux et contenir des cellules géantes formées aux dépens des leucocytes mononucléaires. Grâce à ces cellules, la lésion morveuse se rapproche, par sa constitution histologique, de la lésion tuberculeuse.

On voit, d'après cette description schématique, que le nodule morveux est essentiellement formé par des cellules migratrices, polynucléaires d'abord, puis mononucléaires; les cellules fixes des tissus prennent au processus une part minime, contrairement à l'opinion de Baumgarten qui leur faisait jouer le rôle principal.

L'évolution des lésions peut être facilement étudiée au niveau du foie où elle est fort simple. Au niveau des poumons le processus est plus complexe. On observe au début une infiltration de leucocytes dans les capillaires et les alvéoles, ceux du moins qui sont disposés autour d'un vaisseau; les artères étant terminales et l'oblitération leucocytique remontant assez haut, il en résulte que le foyer a la forme d'un infarctus. Plus tard le foyer dégénère, tandis qu'autour de lui se produisent, par suite des oblitérations vasculaires, de l'œdème, des hémorragies, des exsudats fibrineux intra-alvéolaires.

Dans les cas chroniques, les lésions, d'après Leredde, s'expliquent par une infection des bronches qui sont remplies de cellules dégénérées et de bacilles; leurs parois sont infiltrées de cellules rondes. Les alvéoles voisins sont obstrués

(1) Leclainche et Montané, Étude sur l'anatomie pathologique de la morve pulmonaire. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893.

(2) Leredde, Étude sur l'anatomie pathologique de la morve. *Thèse de Paris*, 1893.

par les leucocytes qui subissent une transformation caséeuse (broncho-pneumonie morveuse). Les tubercules morveux se développent autour des bronches ou des vaisseaux, ou dans le parenchyme; ils sont formés de plusieurs alvéoles remplis de leucocytes polynucléaires emprisonnés dans un réticulum fibrineux. Ce nodule subira une dégénérescence rapide, tandis qu'à la périphérie les alvéoles et les vaisseaux seront envahis de leucocytes mononucléaires. Les lymphatiques participent au processus; d'après Leclainche et Montané, ils seraient atteints primitivement; ils jouent du reste un grand rôle dans la production de la sclérose qui se développe lentement autour des tubercules. Cette sclérose peut former de grandes bandes, renfermant encore des amas caséeux ou limitant des cavernes.

Ces notions préliminaires vont nous permettre de comprendre le mécanisme des lésions qu'on peut rencontrer chez l'homme.

*Lésions de la peau.* — Les recherches d'Elliotson, de Rayer, de Follin, avaient montré que les pustules cutanées étaient constituées de la façon suivante : l'épiderme, un liquide séro-purulent, une couche jaunâtre tenace, infiltrée dans le derme. Virchow constata la présence dans le chorion de cellules sphériques ayant les caractères des corpuscules du pus. A une période plus avancée, les papilles sont détruites et il se forme un abcès sous-épidermique.

M. Cornil rapproche les pustules de la morve de celles de la variole : même état vésiculeux des cellules épithéliales, même réseau fibrillaire, formé par le reste des cellules épithéliales altérées et renfermant dans son épaisseur les globules du pus. M. Kelsch[1] a donné une description un peu différente; d'après cet auteur, le corps muqueux est épaissi; l'épiderme décollé par un exsudat amorphe, interposé entre lui et le corps papillaire. La même disposition a été observée par Leredde qui insiste sur la tendance gangreneuse de ces pustules. En effet, les ulcérations consécutives sont tapissées par une eschare épaisse; au-dessous d'elle, le derme et le tissu cellulaire sont infiltrés de cellules de pus; il peut même se produire de véritables phlegmons mal circonscrits, amenant parfois une thrombose des veines qui partent du foyer; on a signalé quelques cas de phlébite (Vigla), et même de phlébite purulente (Sédillot).

Dans le farcin chronique, l'épiderme est aminci; le stratum granulosum a disparu par places. Le derme est infiltré d'un liquide séro-fibrineux renfermant des filaments de fibrine; les vaisseaux sont dilatés. Plus profondément existe une infiltration de leucocytes avec cellules épithélioïdes et géantes (Leredde).

On voit des abcès dans le tissu cellulaire, où ils forment une collection purulente dont le volume varie de celui d'une noix à celui d'une pomme; d'autres occupent le tissu musculaire, siégeant de préférence dans le biceps, les fléchisseurs de l'avant-bras, le droit antérieur, le grand pectoral, les insertions du deltoïde. Les fibres musculaires sont dissociées par les leucocytes, mêlés à du sang, et subissent la dégénérescence cireuse ou graisseuse (Cornil).

Les vaisseaux lymphatiques, partant des foyers purulents, peuvent être enflammés, ainsi que les ganglions auxquels ils se rendent. Mais, ces altérations sont loin d'avoir la même importance chez l'homme que chez le cheval; le plus souvent, les ganglions sont simplement tuméfiés; leur suppuration semble exceptionnelle.

[1] KELSCH, Note sur la morve farcineuse chez l'homme. *Arch. de physiologie*, 1875.

Dans un cas de farcin chronique, Leredde a observé une sclérose diffuse des ganglions avec foyers caséeux et cellules géantes. On trouvait des bacilles, d'ailleurs peu nombreux, dans la substance caséeuse.

*Voies aériennes.* — Les lésions des fosses nasales, qui caractérisent la morve, ont fixé à maintes reprises l'attention des observateurs. A l'ouverture de ces cavités, après avoir enlevé le muco-pus qui les encombre, on constate que la muqueuse est boursouflée, surtout dans ses parties supérieures et postérieures; elle est injectée, d'un rouge vineux, couverte d'ecchymoses, de pustules et d'ulcérations. Elle présente, particulièrement dans l'antre d'Highmore, des saillies blanchâtres ou rouges qui ne tardent pas à se transformer en fongosités, se ramollissent et se couvrent de pus. Plus tard, la pituitaire se réduit en un détritus grisâtre au milieu duquel se voient des abcès et des ulcérations; ailleurs, les restes de la muqueuse sont décollés par des lésions périostiques. Au fond des ulcérations, quand le processus suit une marche chronique, les cartilages et les os sont mis à nu et nécrosés; c'est ce qu'on observe surtout sur la cloison, qui peut se perforer. Ces altérations se rencontrent particulièrement sur le vomer, les os propres du nez, à leur union avec le cartilage; les perforations sont entourées de bourgeons fongueux. Contrairement à ce qui a lieu chez le cheval, l'évolution suit une marche envahissante; la production de cicatrices est assez rare.

Lorsqu'on examine au microscope des coupes d'une muqueuse ainsi altérée, on constate tout d'abord une desquamation de l'épithélium; dans quelques cas, pourtant, les cellules épithéliales ont persisté, mais elles ont subi la transformation vésiculeuse. Ce qui domine dans les parties atteintes, c'est une infiltration de leucocytes envahissant les couches superficielles de la muqueuse, se collectant en certains points pour former de petites tumeurs rondes, qui proéminent à la surface et dont la périphérie se continue sans démarcation bien nette avec la nappe purulente qui les entoure. Les cellules du tissu conjonctif sont gonflées et prolifèrent; les glandes en grappe sont entourées et remplies de cellules rondes. On observe aussi des globules purulents dans l'intérieur des veines, des lymphatiques et tout autour de ces vaisseaux.

La muqueuse de la bouche, de la langue, les amygdales, la voûte et le voile du palais sont fréquemment envahis par le processus. M. Cornil a décrit, au niveau de la voûte palatine, de petites saillies transparentes analogues à des sudamina et dues à la dilatation des conduits des glandes acineuses. On peut observer encore des bourgeons irréguliers, rouges, recouverts d'un mucus épais et abondant; au milieu d'eux on trouve des ulcérations grisâtres et inégales qui peuvent aboutir à la perforation du voile et établir une communication entre la bouche et le nez; c'est ce qu'on voit surtout au point de jonction du voile et de la voûte du palais.

La muqueuse du larynx et de la trachée est fréquemment atteinte. Elle est généralement pâle et ramollie; au niveau de la glotte, le tissu cellulaire est infiltré de sérosité. En divers points, on trouve de petits nodules blanchâtres, saillants, gros comme des têtes d'épingle et donnant issue, par la piqûre, à une goutte de pus. Ailleurs, les lésions vont plus loin : ce sont des points gangreneux, noirâtres, des ulcérations qui peuvent s'étendre aux bronches, atteindre et dénuder les cartilages. Assez rares dans les formes aiguës, ces lésions s'observent surtout dans les cas à marche chronique; elles se rencontrent à la base de

la langue, au niveau de l'épiglotte, du larynx où elles respectent constamment les cordes vocales, de la trachée et des bronches. Mais un des caractères les plus curieux de ces lésions ulcéreuses, c'est leur tendance à la cicatrisation spontanée : il se produit des brides fibreuses, résistantes, étoilées ou aréolaires, recouvertes d'une muqueuse mince et adhérente; les anneaux s'unissent, ce qui amène une déformation de la trachée et même des bronches, et une diminution de leur longueur; sur quelques points, on peut trouver des renflements et des rétrécissements successifs.

Les lésions histologiques sont semblables à celles que nous avons signalées plus haut : l'épithélium est tombé ou est transformé en cellules vésiculeuses; le chorion est épaissi; les culs-de-sac glandulaires sont remplis de cellules rondes qui envahissent également les parties voisines, amenant leur mortification et produisant les ulcérations que nous avons décrites.

Le processus morbide peut envahir les poumons, mais les altérations diffèrent suivant que la maladie a revêtu une marche aiguë ou chronique. Dans le premier cas, on trouve des foyers de suppuration localisés, quelquefois des noyaux d'apoplexie ou de gangrène; on rencontre parfois une suppuration des ganglions bronchiques. Dans les formes chroniques, on peut trouver également des points purulents ou des foyers hémorragiques. Ce qu'on rencontre le plus souvent, ce sont des plaques jaunes, dures, d'aspect fibrineux, isolées ou réunies en masses, sous-jacentes à la plèvre et ne pénétrant pas dans le poumon. Dans quelques cas, on observe au centre un point de ramollissement ou un foyer purulent.

Enfin, dans les faits qu'ils ont examinés, et qui sont au nombre de douze, Puschkarew et Uskow (1) ont constamment trouvé les poumons criblés d'embolies graisseuses.

Au niveau des altérations pulmonaires, se produisent des adhérences pleurales. La séreuse est quelquefois semée d'élevures d'un blanc jaunâtre, entourées d'aréoles rouges, dont le volume varie d'un grain de millet à une pièce de 20 centimes. Le tissu cellulaire sous-pleural est souvent infiltré de pus liquide ou presque liquide, mélangé à du sang.

*Organes abdominaux.* — Le tube digestif, en dehors de la bouche et du pharynx, dont nous avons déjà décrit les lésions, est peu atteint par la morve. On a observé quelques cas de parotidite suppurée; mais l'estomac et l'intestin sont généralement indemnes; tout au plus trouve-t-on un peu d'injection des muqueuses, et un état catarrhal du gros intestin, quand, pendant la vie, il y a eu de la diarrhée. Dans ce dernier cas, le foie est pâle et ses cellules sont graisseuses; souvent cet organe est augmenté de volume; il peut contenir des abcès analogues aux abcès métastatiques de l'infection purulente. Sommerbrodt a observé des ulcérations et de la gangrène des voies biliaires.

La rate est souvent volumineuse, molle, diffluente, gorgée de sang; on y voit des plaques jaunes, ou décolorées, qui représentent, semble-t-il, des cicatrices d'anciens épanchements sanguins (Tardieu); on peut aussi y trouver des abcès cunéiformes.

Les lésions des reins ne sont pas moins variables : on a signalé une néphrite intertubulaire (Fisher, Bartels), une dégénérescence granulo-graisseuse des

(1) Puschkarew und Uskow, Zur path. Anat. des Rotzes. *Cent. f. d. med. Wiss.*, 1888.

cellules des tubuli (Cornil). Dans une observation de M. Besnier, l'altération rénale a entraîné la mort par urémie.

L'appareil génital, qui est si fréquemment frappé chez le cheval, n'est pas toujours épargné chez l'homme. On peut trouver, au niveau du gland, des pustules, des nodosités et des ulcères dont l'aspect rappelle celui des chancres syphilitiques (Virchow); on a signalé aussi des abcès de l'urètre (Contour). La lésion la plus intéressante est le sarcocèle morveux qui peut se montrer d'une façon précoce et rester longtemps isolé; dans un cas de Virchow, on avait pensé tout d'abord à une simple orchite rhumatismale.

*Os et articulations.* — Les altérations des muqueuses peuvent, avons-nous dit, s'étendre à l'os sous-jacent; le périoste est envahi, infiltré de pus; décollé et soulevé par places, il se détruit ailleurs, mettant l'os à nu. Celui-ci s'enflamme à son tour et présente les lésions bien connues des ostéites ; la substance spongieuse est ramollie, infiltrée de pus et de sang; par places, le tissu est atteint de carie et, sur les os qui séparent deux cavités, une perforation peut se produire; c'est ce qu'on observe au niveau du palais et aussi, comme l'a vu Sédillot, à la voûte du crâne.

Il existe en outre des ostéomyélites morveuses, indépendantes de toute lésion voisine. Bien décrites par Virchow, ces lésions ont été étudiées par Puschkarew et Uskow qui ont vu, dans la moelle osseuse, les vaisseaux gorgés de sang, le tissu rempli de grosses gouttelettes graisseuses, qui représenteraient le point de départ des embolies pulmonaires trouvées par ces auteurs.

Les articulations peuvent être également atteintes, ou plutôt le tissu péri-articulaire, car c'est généralement autour des jointures que débute la lésion; elle se caractérise par une infiltration gélatiniforme, entourant la synoviale et les ligaments, envahissant les gaines tendineuses qui peuvent s'infiltrer de pus. Consécutivement à ces lésions, les extrémités osseuses s'altèrent; il en résulte des difformités secondaires qui sont quelquefois très marquées.

Si la lésion est presque toujours péri-articulaire, elle peut pourtant envahir primitivement la jointure, mais cette éventualité est assez rare ; dans ce cas, il se produit du pus dans les articulations des genoux, des coudes, des épaules et des hanches.

*Système nerveux.* — Le système nerveux n'est pas plus épargné que les autres parties de l'économie; on a trouvé des foyers au niveau de la dure-mère, des plexus choroïdes, dans le cerveau; Virchow a observé de la pachyméningite externe. Enfin Coupland a signalé des altérations médullaires : épaississement chronique des méninges, leucocytes dans le canal central de la moelle.

*Système circulatoire.* — Nous avons déjà indiqué les diverses variétés de phlébites et de lymphangites, observées dans la morve. Nous avons vu que les ganglions sont atteints; ils sont ramollis, rouges, renfermant souvent, à leur centre, des noyaux blancs ou jaunes. S'il existe des ulcérations au niveau des voies aériennes, les ganglions bronchiques sont augmentés de volume, ramollis et même suppurés.

Les anciens médecins, qui avaient l'occasion d'étudier l'état du sang pendant la vie, grâce à l'usage si répandu de la saignée, nous apprennent que la couenne

du caillot est remarquable par son épaisseur, et les analyses récentes indiquent effectivement une augmentation de la fibrine. Après la mort, le sang est diffluent, comme cela se voit dans la plupart des maladies infectieuses.

En examinant au microscope une goutte de sang prise pendant la vie, on constate que les hématies ne s'empilent pas, mais s'agglomèrent en masses irrégulières (Coupland). Elles contiennent moins d'hémoglobine que normalement (Ekkart), sont plus petites et moins colorées. Les mêmes modifications s'observent après injection de malléine (Prus).

Les leucocytes sont souvent augmentés de nombre ; il y avait un globule blanc pour six globules rouges dans le cas de Christot et Kiener [1].

Quelques observateurs ont signalé la présence de parasites dans le sang ; nous avons déjà dit que ce liquide n'en contient pas ou, s'il en renferme quelquefois, leur nombre est trop peu considérable pour qu'on ait chance d'en rencontrer sur une préparation. Nous avons indiqué plus haut la disposition des bacilles dans les tissus.

**Passage de la mère au fœtus.** — La transmission intraplacentaire du bacille morveux a été démontrée expérimentalement. Lœffler rapporte à ce sujet un fait fort curieux : une femelle de cobaye fut inoculée et guérit après avoir été malade ; cinq mois après l'inoculation, elle mit au monde un petit qui, à la naissance, ne présentait aucune manifestation morbide ; il mourut au bout d'une semaine et l'autopsie démontra l'existence d'une morve viscérale.

MM. Cadéac et Mallet, opérant sur 13 femelles pleines, observèrent deux fois le passage de la mère au fœtus. Ferraresi et Guarnieri [2] trouvèrent des bacilles dans le foie d'un fœtus ; ce qui donne un certain intérêt à leur observation, c'est qu'il existait dans le placenta des foyers hémorragiques contenant également l'agent pathogène.

***Morve des solipèdes.*** — La morve peut revêtir chez les solipèdes les quatre formes que nous avons décrites chez l'homme ; de même que chez l'homme, les formes chroniques ne succèdent jamais aux formes aiguës. Parmi celles-ci le farcin est très rare. Ce qu'on observe le plus souvent, c'est la *morve aiguë*, remarquable par la fièvre intense qu'elle détermine, et la dyspnée qu'elle engendre ; il se produit au niveau des fosses nasales une éruption de pustules qui s'ulcèrent et peuvent, en s'étendant, entraîner la perforation de la cloison. On voit s'écouler un abondant jetage purulent qui détermine de la rougeur et du gonflement des ailes du nez. En même temps, d'autres manifestations se produisent au niveau des articulations, du larynx, des poumons ; la mort survient par épuisement.

Le *farcin chronique* débute par de la lassitude, puis apparaît une éruption de boutons hémisphériques sous-cutanés, la peau en est littéralement *farcie*. L'ouverture de ces boutons donne issue à un liquide jaunâtre, ou *huile* farcineuse. Les membres, augmentés de volume, prennent, suivant la comparaison classique, l'aspect de poteaux ; par la palpation on sent sous la peau des cordons durs et saillants désignés sous le nom de *cordes* farcineuses et dus à l'altération

(1) Christot et Kiener, De la présence de bactéries et de la leucocytose concomitante dans les affections farcino-morveuses. *Comptes rendus*, 1868.

(2) Ferraresi e Guarnieri, Sopra un caso di morve nell' uomo. *Atti della R. Acad. Med. di Roma*, 1886-87.

des lymphatiques. Les ganglions sont indurés, volumineux, et ce *glandage* constitue souvent le premier phénomène appréciable.

S'il s'agit de *morve chronique*, on trouvera en plus un chancre sur la pituitaire, siégeant le plus souvent à gauche, sous le repli de l'aile du nez. Puis se produira le jetage qui achèvera d'éclairer le diagnostic.

Malgré ces lésions si graves, les chevaux atteints des formes chroniques gardent leurs forces et peuvent continuer à travailler, ce qui les rend particulièrement dangereux et expose l'homme à la contamination. Il est intéressant de noter, au point de vue de la physiologie générale des maladies infectieuses, que les animaux résistent tant qu'on les nourrit bien ; si on les surmène ou si on les fait pâtir, on voit éclater les accidents de la morve aiguë.

La forme chronique peut guérir, mais le plus souvent la guérison est incomplète ; il reste des ulcérations, et l'infection récidive.

Nous n'avons pas à étudier le diagnostic différentiel de la morve du cheval et nous n'en aurions même pas parlé si nous ne voulions signaler une intéressante observation rapportée par Schütz. Cet observateur a vu un streptocoque, un peu spécial, déterminer chez le cheval des symptômes analogues à ceux de la morve : adénite purulente, suppuration des ganglions lymphatiques de la tête, catarrhe du nez, du pharynx et du larynx. Ce fait méritait d'être cité, car il est comparable à l'observation personnelle que nous avons rappelée plus haut et vient en tout cas confirmer ce que nous avons déjà dit de l'utilité de l'examen bactériologique et des inoculations.

Babès, Kutscher ont observé une affection, cliniquement identique à la morve, produite par des bacilles un peu différents de l'agent habituel de cette maladie, dont ils ne représentent peut-être qu'une variété particulière. Canalis avait déjà signalé une pseudo-morve due à des coccidies.

Nocard a décrit une variété de lymphangite dont le pus, inoculé au cobaye, provoque une orchite analogue à celle de la morve. Mais la distinction pourra être faite par la malléine qui ne détermine pas de réaction. La culture du pus donne un bacille qui se colore par la méthode de Gram, ce qui permet de le différencier facilement du bacille morveux.

Nous avons déjà dit qu'on avait voulu opposer l'aspect histologique des lésions morveuses de l'homme et du cheval. Cette opinion doit être abandonnée aujourd'hui ; les caractères généraux que nous avons assignés aux granulations morveuses se retrouvent dans les deux cas.

Signalons, en terminant, l'existence constante d'une leucocytose plus ou moins marquée ; d'après les recherches de M. Malassez, le sang du cheval contient, à l'état normal, 1 globule blanc pour 1106 rouges ; dans le glandage on en trouve 1 pour 481, et, dans la morve chronique confirmée, 1 pour 214.

**Malléine.** — La découverte de la tuberculine par Koch conduisit les bactériologistes à chercher des substances analogues dans d'autres cultures. C'est ainsi que Helman et Kalning préparèrent une substance que, par analogie avec la tuberculine, on désigne sous le nom de malléine. L'étude de ce produit présente une grande importance au point de vue pratique ; aussi a-t-elle donné lieu à de nombreux travaux, parmi lesquels nous citerons surtout ceux de Preusse, Pearson, Foth, Babès, Nocard, Bonome.

On a indiqué plusieurs méthodes pour préparer la malléine ; on emploie généralement un liquide obtenu en stérilisant à 110° des cultures en bouillon

glycériné. La malléine brute de l'Institut Pasteur est une culture réduite au dixième de son volume primitif; au moment de s'en servir on la dilue dans dix fois son volume d'eau phéniquée à 5 pour 1000. En Allemagne et en Autriche on emploie souvent la malléine sèche de Foth. On doit aussi à M. Babès une préparation sèche, la morvine, obtenue en traitant les cultures par l'alcool et l'éther.

L'injection sous-cutanée de $0^{cc},5$ de malléine brute ne détermine, chez le cheval normal, qu'un léger œdème qui disparaît en 24 heures, il n'y a pas de réaction générale. Il se produit seulement comme nous l'avons établi, avec M. Cadiot (1), une abondante sudation, sans élévation thermique. Poursuivant sur des chats l'étude du phénomène, nous avons reconnu que la diaphorèse est due à une action sur les centres sudoripares; elle n'apparaît pas sur les membres énervés.

Chez les animaux morveux, il se forme au point injecté une tuméfaction chaude, douloureuse, qui va en augmentant pendant 24 ou 36 heures et n'a disparu qu'au bout de 8 ou 10 jours. En même temps, l'état général se modifie; il y a de la prostration, de la chaleur, l'animal est triste, anxieux; la respiration est accélérée, il existe des frissons et même quelques convulsions; enfin un mouvement fébrile s'établit, qui atteint son maximum entre la dixième et la douzième heure, rarement plus tard. La température s'élève de 1°,5 à 2°,5.

Pour que l'épreuve de la malléine soit concluante, il faut opérer sur des animaux laissés au repos depuis 48 heures et les placer à l'abri des variations atmosphériques. Chez les animaux déjà fébricitants, la réaction n'a pas de valeur.

Si la réaction est nette, c'est-à-dire si l'élévation thermique se produit régulièrement et atteint 1°,5, on peut affirmer presque sûrement l'existence de la morve. Si la température s'élève à 2°, la certitude est complète et l'on fait abattre l'animal. Dans le cas où la réaction est incomplète ou irrégulière, on laisse reposer l'animal pendant 4 ou 6 semaines, puis on recommence l'expérience avec une dose un peu plus forte.

L'usage de la malléine a rendu des services immenses; en permettant de déceler presque sûrement la morve et de la soigner dès son début, elle contribuera certainement à diminuer et à faire presque disparaître cette maladie. On peut même l'utiliser pour le diagnostic chez l'homme, mais à la condition d'employer de faibles doses; elle a été ainsi injectée avec succès par Bonome et par Buscke.

On a pu espérer aussi que la malléine pourrait servir en thérapeutique, mais les résultats sont fort discordants : d'après Bonome et Vivaldi, des doses, même minimes, amènent la mort chez les chats morveux; elles améliorent la maladie chez le cobaye, le lapin et l'homme.

Chez le cheval, de nombreuses expériences semblent établir que la malléine peut favoriser la cicatrisation et amener parfois la guérison, au moins quand les lésions sont récentes et discrètes.

L'emploi de la malléine a permis de démontrer, contrairement à une opinion généralement accréditée, que la morve du cheval est souvent curable. Si l'on a soutenu très longtemps une idée inverse, c'est que l'on ne diagnostiquait la maladie qu'à une période trop avancée. Aujourd'hui qu'on peut la reconnaître à

(1) Cadiot et Roger. Action de la tuberculine et de la malléine sur la sécrétion sudorale. *Soc. de biologie*, 1893.

ses débuts, on a vu qu'en laissant les animaux au repos, en les alimentant bien, en les faisant vivre au grand air, on en guérissait un grand nombre. Peu à peu la réaction par la malléine était moins marquée, puis cessait de se produire. En sacrifiant plusieurs chevaux qui ne réagissaient plus, on a trouvé des lésions anciennes parfaitement cicatrisées. Le bacille avait été tué, et l'inoculation aux animaux les plus sensibles ne produisait plus aucun trouble.

*Séro-diagnostic de la morve.* — Les recherches de Mac Fadycan, Wladimiroff, Afanassief, Nocard, Foulerton, Bourges et Méry ont établi que le sérum des animaux atteints de morve provoque l'agglutinement des bacilles. Il faut bien savoir cependant que le sérum normal exerce la même influence; mais il n'agit qu'à des dilutions variant entre 1 pour 50 et 1 pour 300. Quand on obtient la réaction avec des dilutions plus étendues, 1 pour 500 par exemple, on peut presque affirmer l'existence de la morve.

La méthode rendra certainement des services en pathologie humaine; elle a déjà été utilisée par Foulerton. D'après Bourges et Méry, le sérum des typhiques agglutine le bacille morveux à la dilution de 1 pour 10, mais n'agit plus à 1 pour 50.

**Vaccination.** — Les résultats si remarquables auxquels a conduit la vaccination contre les maladies infectieuses devaient faire rechercher si l'on pourrait artificiellement conférer l'immunité contre la morve. Le problème est loin d'être résolu, mais on a pu obtenir dans cette voie quelques résultats intéressants. M. Galtier (1) reconnut que, chez le chien, la morve peut se réinoculer, mais que les lésions sont de moins en moins étendues. Si on injecte le virus dans les veines, comme l'a fait Straus (2), on tue les animaux en employant de fortes doses de culture (un ou deux cent. cubes); avec des quantités plus faibles, le chien guérit et, quelques semaines plus tard, les doses mortelles sont parfaitement supportées, elles déterminent parfois un peu de fièvre, plus rarement une éruption discrète. Chez l'animal ainsi préparé, l'inoculation sous-cutanée est suivie de la production d'un petit ulcère qui guérit rapidement. Ces résultats ont engagé Straus à tenter de vacciner l'âne; des cultures atténuées injectées à cet animal ne le tuèrent pas, mais ne le rendirent pas réfractaire.

Pourtant Zakharoff (3) prétend que le virus, qui a passé par le chat, s'atténue et ne donne plus au cheval qu'une morve bénigne et curable; deux animaux, inoculés plus tard avec de la morve virulente, résistèrent à cette expérience.

Finger (4) a pu augmenter la résistance du lapin en injectant sous la peau ou dans les veines, soit des cultures atténuées, soit des cultures stérilisées par un chauffage à 100° pendant cinq minutes. Malheureusement les produits solubles sont toxiques : trop souvent ils entraînent la mort immédiate ou produisent, à plus longue échéance, de graves phénomènes paralytiques et une cachexie à laquelle les animaux finissent par succomber.

Pourtant A. Babès et Motoc, en se servant de la morvine et en employant des

(1) GALTIER, Inoculation de la morve au chien. *Comptes rendus*, 1881.
(2) STRAUS, Essais de vaccination contre la morve. *Arch. de méd. expér.*, 1889.
(3) ZAKHAROFF, Sur la production de l'immunité chez les chevaux contre la morve. *Anal.* in *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890.
(4) FINGER, *Beiträge zur Path.-Anat., redigirt von* ZIEGLER, 1889.

doses progressivement croissantes, ont réussi à vacciner des cobayes et même à en guérir quelques-uns.

Mais les tentatives de Bonome et Vivaldi, celles de Semmer, de Schindelka, de Nocard, ont été négatives; jamais ces auteurs n'ont pu conférer l'immunité au moyen de la malléine.

Les faits que nous venons de résumer brièvement, bien qu'un peu discordants, présentent déjà un certain intérêt au point de vue expérimental; ils conduiront probablement à une méthode pratique de traitement et de vaccination.

***Traitement.*** — Lorsque la contagion de la morve s'est faite d'une façon directe, par exemple par une piqûre ou une écorchure, la première indication sera d'appliquer le traitement généralement usité contre les plaies virulentes. On devra faire saigner la plaie par des pressions, la succion pouvant être dangereuse, puis on aura recours à la cautérisation, soit avec des caustiques, soit, ce qui nous semble préférable, au moyen du thermo-cautère. La cautérisation sera faite le plus tôt possible; au bout d'une heure elle n'est déjà plus efficace (Renault).

Quand les accidents ont éclaté, on devra tout d'abord prendre un certain nombre de précautions dans le but d'éviter la propagation du mal aux personnes saines. Le malade sera isolé, dans une chambre largement aérée; les linges qu'il aura souillés, les pièces de ses pansements devront être brûlés. Enfin on recommandera à ceux qui le soignent de s'entourer de précautions et de bien s'assurer qu'ils n'ont pas d'écorchures au niveau des mains.

Le traitement sera local et général. Les abcès devront être ouverts de bonne heure. On pratiquera une large incision au bistouri, puis, l'abcès étant vidé de son contenu, on grattera les parois au moyen d'une curette, suivant le procédé employé dans le cas de tuberculose. Ensuite on nettoiera la cavité avec un tampon d'ouate, imbibé d'une solution au 1/10 de chlorure de zinc; après avoir séché la poche de l'abcès, on la pansera en la bourrant de gaze iodoformée. Les bains prolongés dans une solution iodo-iodurée (1 gramme d'iode et 20 grammes d'iodure de potassium pour 5 litres) ont été employés avec succès par Rémy.

S'il existe des ulcérations, on se comportera de même : grattage, cautérisation au chlorure de zinc, pansement à l'iodoforme ou au naphtol camphré.

En cas de lésions au niveau des fosses nasales, on pratiquera chaque jour plusieurs lavages avec de l'eau iodée ou de l'eau créosotée. On pourra tenter encore de réaliser une antisepsie relative par les injections de permanganate de potasse ou d'eau chlorée ou mieux de chlorure de zinc, suivie d'insufflation d'iodoforme, d'iodol ou d'aristol.

Dans le cas de Jakowski, toutes les lésions avaient rétrocédé, sauf celles du testicule; on pratiqua la castration et le malade guérit.

Parmi les différentes substances administrées à l'intérieur, il en est qui ont paru tantôt favorables, tantôt nuisibles : tels sont le phosphore, le mercure et l'arsenic. Ercolani et Bassi, en donnant à des chevaux de 0gr,2 à 0gr,8 de biarséniate de strychnine, ont pu en sauver 18 sur 30. Gold a observé un cas de guérison par des injections mercurielles. Mais les meilleurs résultats semblent avoir été obtenus avec le soufre et l'iode.

Tardieu préconisait le soufre et, dans les formes chroniques, conseillait l'emploi des eaux sulfureuses. Bourdon faisait prendre de l'iodure de soufre. Enfin

Polli, de Milan, a recommandé l'usage des hyposulfites; il aurait guéri 2 chiens en leur administrant par jour 6 à 8 grammes d'hyposulfite de soude.

La médication iodée peut être prescrite sous forme de teinture d'iode; on commence à la dose de 2 gouttes et on arrive progressivement à donner 20 gouttes par jour. Cette médication, recommandée par Tardieu, semble préférable à l'iodure d'amidon que de la Harpe donnait à dose de $0^{gr},05$ à $0^{gr},2$ trois fois par jour ou à l'iodure de potassium qui aurait réussi entre les mains d'Andral.

A l'étranger, on a fait usage du mercure, particulièrement en friction, à la dose de 4 à 10 grammes par jour.

Le traitement sera complété en recommandant au malade de s'alimenter, en lui prescrivant des toniques et des amers, alcool, quinquina, etc., et, dans les cas chroniques, en ordonnant des frictions ou des fumigations aromatiques.

Quant au traitement spécifique au moyen de la malléine, il n'a guère été expérimenté sur l'homme. Dans un cas de Bonome, les injections de malléine, aux doses de 1/15 à 1/20 de centimètre cube, ont provoqué des réactions assez intenses, suivies d'une amélioration des lésions.

L'immunité naturelle des bovidés pouvait faire supposer que le sérum de ces animaux serait doué de propriétés thérapeutiques. Malzeff aurait réussi à immuniser un poulain en lui injectant du sérum de bœuf; Chenot et Picq, traitant par le même procédé dix ânes inoculés de morve, en ont guéri sept. Les recherches de contrôle poursuivies par Nocard n'ont donné malheureusement que des résultats négatifs.

Une autre méthode proposée par Bonome consiste à mettre le sérum de bœuf en contact avec des bacilles morveux, puis à filtrer sur porcelaine. Le liquide obtenu serait capable de guérir les cobayes.

Enfin nous répéterons en terminant ce que nous avons déjà dit pour le charbon : si la thérapeutique ne peut guère enrayer la marche du mal, la prophylaxie et la police sanitaire sont capables d'en empêcher le développement. Aujourd'hui que la contagion de la morve ne fait de doute pour personne, les règlements sont plus sévèrement appliqués, et la maladie est devenue beaucoup plus rare. L'usage de la malléine, en permettant de reconnaître la maladie, même dans les cas latents, est appelé à rendre des services immenses à la prophylaxie. Il faut donc exiger l'abatage immédiat des animaux morveux, surveiller et mettre en quarantaine les chevaux qui ont été en contact avec eux, rejeter de l'alimentation la viande des animaux atteints et recommander les plus grandes précautions à ceux qui, par leur profession, sont appelés à manipuler les cadavres contaminés.

[G.-H. ROGER.]

# CHAPITRE III

## RAGE

La rage est une maladie virulente qui ne se développe qu'à la suite d'une inoculation accidentelle.

***Historique***. — Les anciens ne semblent pas avoir connu la rage. Hippocrate n'en parle pas : le premier, Aristote en fait mention, mais soutient que l'homme ne contracte pas la maladie.

Celse donna de la rage humaine une description très élégante et conseilla de traiter les plaies contaminées par la succion et la cautérisation au fer rouge. Quand les symptômes morbides étaient apparus, il préconisait l'immersion forcée du malade dans de l'eau froide, et l'on sait que cette pratique était encore employée au XVIII^e siècle.

Pendant la longue période qui s'étend de Celse à la fin du siècle dernier, nous trouvons bien peu d'auteurs dont les travaux méritent d'être signalés : citons Dioscoride qui préconise de nouveau l'emploi du fer rouge, Pline, Galien, C. Aurelianus et, parmi les Arabes, Sérapion et Rhazès qui recommandent l'usage des caustiques.

Pour avoir des descriptions exactes, il faut arriver aux recherches de Mead [1] et surtout de Van Swieten [2] qui traça un tableau très fidèle de la maladie et en indiqua la forme paralytique. Morgagni réfuta nombre des erreurs qui avaient cours à son époque, mais il admit encore que la rage peut succéder à la morsure d'un chien simplement en fureur.

Enfin les descriptions d'Enaux et Chaussier [3], celles de Villermé et Trolliet [4], de Rochoux [5], les articles des deux grands dictionnaires [6] ont achevé de nous donner de cette maladie une description clinique fort complète.

L'histoire de la rage a acquis une importance nouvelle depuis les retentissantes découvertes de Pasteur [7]. Cette maladie, si terrible et si justement redoutée, peut être conjurée aujourd'hui, grâce aux vaccinations dont l'efficacité n'a plus besoin d'être discutée. Aussi l'attention a-t-elle été ramenée sur l'étude expérimentale de la rage, et, dans ces dernières années, nous avons vu

[1] MEAD, Tentamen de cane rabioso. In *oper. omnia*, t. 1, 1767.

[2] VAN SWIETEN, *Commentaria*, Paris, 1771.

[3] ENAUX et CHAUSSIER, Méthode de traiter les morsures des animaux enragés, etc. Dijon, 1785.

[4] TROLLIET et VILLERMÉ, Art. RAGE. *Dict. des Sciences méd.*, 1820.

[5] ROCHOUX, Art. RAGE. *Dict. en 30 volumes*, t. XXVII, 1843.

[6] BOULEY et BROUARDEL, Art. RAGE. *Dict. Encyclopédique*, 3^e série, t. II, 1874. — SIGNOL, et DOLÉRIS, Art. RAGE. *Nouveau Dict. de méd. et chirurgie pratiques*, t. XXX, 1881.

[7] PASTEUR, CHAMBERLAND, ROUX et THUILLIER, Nouveaux faits pour servir à la connaissance de la rage. *Comptes rendus*, 1882. — ROUX, Nouvelles acquisitions sur la rage. *Thèse de Paris*, 1883. — PASTEUR, Maladies virulentes et vaccins. Rage. *Congrès de Copenhague*, 1884. — PASTEUR, CHAMBERLAND, ROUX, Méthode pour prévenir la rage après morsure. *Comptes rendus*. 1885. — DES MÊMES, Résultats de l'application de la méthode pour prévenir la rage après morsures. *Ibid.*, 1886.

paraître d'importants mémoires dont la plupart ont été publiés ou résumés dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (1).

**Étiologie.** — La rage est une maladie qui sévit dans tous les pays du globe. On avait supposé que certaines contrées jouissaient d'une immunité presque absolue; c'est ce qu'on admettait notamment pour le nord de la Russie, pour les pays d'Orient et particulièrement la Turquie, l'Égypte, pour le cap de Bonne-Espérance, etc. Mais depuis qu'on observe plus attentivement dans ces diverses régions, on a reconnu que la rage, pour y être rare, peut s'y rencontrer : Camescasse en a réuni 25 cas en Turquie; Fauvel l'a observée en Orient, Calmette la déclare fréquente en Indo-Chine. D'après MM. Bruce et Loir (2), la rage est inconnue en Australie; c'est qu'en effet on ne peut importer dans cette île que des chiens d'Angleterre, auxquels on fait subir une quarantaine de six mois : si les chiens avaient été mordus, ils seraient pris de rage pendant la traversée ou la période d'observation.

En France, les statistiques, forcément incomplètes, qui ont été dressées, sembleraient établir que, chez l'homme, la moyenne annuelle ne dépasse pas 30 cas : c'est du moins ce qui ressort des relevés qu'on a faits de 1850 à 1876. Mais ce chiffre n'a guère de valeur; beaucoup de départements n'ont pas répondu à l'enquête et bon nombre de cas échappent, étant données la difficulté du diagnostic et l'absence de toute lésion facilement appréciable à l'autopsie.

Depuis que fonctionne l'Institut Pasteur et qu'on y reçoit presque tous les gens mordus, en France, par des animaux enragés ou suspects, on a pu dresser des tableaux statistiques qui ont une tout autre importance. Mais il est indispensable auparavant de rechercher quels sont les animaux capables de contracter la maladie et de la transmettre à l'homme.

**Étiologie de la rage chez les animaux.** — Tout le monde sait que c'est le chien qui, le plus fréquemment, propage cette terrible infection. Parmi les autres carnassiers domestiques nous citerons le chat, et, parmi les animaux sauvages, le loup, puis le renard et le chacal. Le porc est assez rarement atteint, protégé qu'il est contre l'inoculation par son épais panicule adipeux, peu favorable à l'absorption du virus. Les herbivores ne sont pas complètement à l'abri et l'on a observé d'assez nombreux cas de rage chez les vaches, les bœufs, les veaux, les chevaux, les ânes et les mulets. Enfin la maladie a pu sévir, sous forme épizootique, sur les daims et les cerfs. Quant aux oiseaux, il existe quelques rares observations recueillies sur les coqs et les poules. A cette liste déjà bien longue, nous pouvons ajouter les animaux, comme le lapin et le cobaye, auxquels la rage a pu être transmise expérimentalement. On peut donc dire qu'aucune espèce ne semble à l'abri de la maladie, au moins parmi les animaux à température constante. Pour ce qui est des batraciens, quelques observations de Högyes tendraient à faire supposer qu'on peut leur inoculer la rage; mais nous croyons qu'on doit garder une certaine réserve sur ce dernier point.

A maintes reprises, on a vu tout à coup le nombre des cas de rage se multi-

(1) On y trouvera notamment les travaux de Bardach, Ferré, Gamaléia, Helman, Högyes, Babes, Nocard, Roux, Schaffer, di Vestea et Zagari, etc.

(2) Bruce et Loir. Les maladies du bétail en Australie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

plier sans cause appréciable; il s'est produit des épizooties qui ont pu durer plusieurs années et ont eu presque toujours pour conséquence le massacre d'une grande quantité de chiens.

Parmi les épizooties les plus connues, nous citerons celle qu'on observa en Angleterre de 1759 à 1762. En 1803, la maladie sévit au Pérou avec une telle violence qu'on conserva l'usage de tuer au printemps tous les chiens qu'on rencontrait dans les rues.

De 1803 à 1837, une épizootie vulpine régna dans l'Allemagne du Sud, et causa de nombreux ravages en s'étendant aux animaux domestiques et aux hommes. De 1851 à 1856 une épizootie de rage canine sévit dans l'Allemagne du Nord. En 1864 dans le Lancashire, la rage fit de grands ravages, mais cessa vers 1866, quand on eut fait abattre les chiens errants; elle reprit, en 1869, une nouvelle intensité, les mesures de police ayant été abandonnées. Enfin nous signalerons encore l'épizootie qui, en 1886-1887, a frappé les daims du parc de Richmond; sur 1200 animaux, 264 furent atteints (Cope et Horsley).

Dans certaines contrées où la rage était inconnue, la maladie prit des proportions effroyables quand elle fut importée : c'est ce qu'on a observé par exemple à la Plata (1806), à l'île Maurice (1813), à Malte (1847), à Schangaï (1867), à Madère (1895); dans tous les cas, l'infection fut introduite par des chiens de chasse d'origine anglaise.

**Étiologie de la rage chez l'homme.** — On comprend facilement que la rage est d'autant plus redoutable pour l'homme qu'elle sévit sur des animaux domestiques avec lesquels il est constamment en contact; ceux qui mordent, comme le chien, ceux qui mordent et griffent comme le chat, sont les plus terribles. Mais les animaux doux sont également dangereux; sous l'influence de la rage, les herbivores mordent et leur salive est virulente, comme l'ont établi les anciennes observations de Delafond, les expériences de Berndt et de Rey. Dans l'épizootie de Richmond on voyait les daims, qui sont d'un naturel si timide, s'élancer sur leurs compagnons et leur faire de profondes morsures.

Pour qu'on puisse se rendre compte de la fréquence relative avec laquelle les divers animaux mordent l'homme, nous avons réuni dans le tableau ci-dessous les résultats fournis d'une part par la statistique de 1850 à 1876 et, de l'autre, par la statistique de l'Institut Pasteur de 1887 à 1896. Cette dernière statistique, qui porte sur une période de dix ans et comprend 16 172 cas, présente une grande importance; on y fait figurer des personnes mordues, qu'il se soit ou non produit des accidents, tandis que la statistique ancienne de 1850-1876 ne renferme guère que les cas de morsure ayant donné naissance à la rage. Aussi trouve-t-on dans la statistique ancienne, un nombre de loups relativement bien plus considérable, parce que leurs morsures sont bien plus souvent virulentes; elles y représentent 5 pour 100 du chiffre total, tandis que, dans la statistique Pasteur, elles n'atteignent que 0,08. Pour les chiens, la proportion est presque identique : 93 et 92,88 pour 100.

| ANIMAUX MORDEURS | STATISTIQUE de 1850 à 1876 | STATISTIQUE DE L'INSTITUT PASTEUR DE 1887 A 1896 | POURCENTAGE |
|---|---|---|---|
| Chien | 707 | 15.021 | 92,88 |
| Chat | 23 | 959 | 5,93 |
| Loup | 38 | 14 | 0,08 |
| Renard | 1 | 2 | 0,01 |
| Chacal | » | 9 | 0,05 |
| Cheval | » | 32 | 0,19 |
| Ane et mulet | » | 40 | 0,24 |
| Bœuf, vache, veau | 1 | 67 | 0,40 |
| Mouton | » | 3 | 0,01 |
| Porc et truie | » | 12 | 0,07 |
| Homme | » | 13 | 0,07 |
| TOTAL | 770 | 16.172 | » |

Les chiffres fournis par l'Institut Pasteur établissent que les morsures sont beaucoup plus fréquentes qu'on le croyait autrefois. La moyenne annuelle, qui varie peu, serait de 1600 morsures pour la France et l'Algérie; sur ce nombre 1500 sont dues à des chiens. Les chiens mâles sont bien plus souvent atteints que les femelles : la proportion est de 14 pour 1 (Leblanc).

Les quelques cas, où les morsures ont été faites par l'homme, soulèvent une question assez intéressante : l'homme peut-il transmettre la rage? On a pu soutenir qu'aucune observation ne le démontre, et on cite partout le fait de Caillard, médecin sédentaire à l'Hôtel-Dieu, qui deux fois fut mordu par des enragés et ne contracta pas la maladie. On pourrait facilement ajouter plusieurs exemples analogues; mais ces faits négatifs ne tiennent pas devant les faits expérimentaux que nous exposerons plus loin et qui établissent que la salive humaine est capable de transmettre la rage aux animaux; nous croyons donc qu'on peut hardiment affirmer le danger de ces morsures.

En s'appuyant encore sur la statistique de l'Institut Pasteur, on peut établir quelles sont, dans notre pays, les régions les plus éprouvées. D'après les relevés publiés par M. Perdrix [1], la rage est fréquente dans les départements du sud et du sud-est, tandis qu'elle est rare dans la Normandie, le Maine, l'Anjou et le Poitou. Dans le département de la Seine, qui tient la première place, il y a environ 47 mordus pour 100 000 habitants. Le nombre des chiens enragés subit de très grandes variations suivant que les mesures de police sont plus ou moins bien appliquées. Pour ces dernières années, c'est en 1884 que le nombre des chiens enragés fut le moins considérable : il n'y en eut que 182. En 1888, le chiffre s'élève à 865; on remet les règlements en vigueur, et l'année suivante, on ne compte plus que 367 chiens enragés.

La rage est beaucoup plus rare en Allemagne qu'en France; on l'observe surtout sur la frontière orientale, en Saxe et en Alsace. Pendant l'année 1893, il n'y aurait eu que 410 chiens enragés, 39 bœufs, 7 moutons, 4 porcs, 3 chevaux et 3 chats; on a abattu, en outre, 1585 chiens suspects et 215 chiens errants; on a enregistré trois cas chez l'homme. Pendant l'année 1894, on trouve 471 chiens, 73 bœufs, 6 porcs, 4 chevaux et 3 chats; on a abattu 1201 chiens

(1) PERDRIX, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur. Résultats statistiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890.

suspects et 162 ehiens errants. Il n'y eut qu'un seul cas de rage ehez l'homme. Ces résultats, qui sont véritablement excellents, tiennent à l'application rigoureuse des ordonnanees de police coneernant les chiens errants et les animaux suspects.

On admet généralement que la rage est surtout fréquente en été, pendant la saison chaude. La statistique de 1850-1876 démontre que les cas les plus nombreux s'observent aux mois de juin, juillet et août; ils représentent 30,4 pour 100 du nombre total. Mais la statistique de l'Institut Pasteur nous donne des ehiffres un peu différents : le maximum correspond aux mois de mars, avril, mai (28,6 pour 100); le minimum aux mois de septembre, octobre et novembre (20,9 pour 100). Pour les autres mois nous trouvons une proportion de 25 pour 100. Les différences sont donc, en somme, assez légères.

Le plus souvent la rage est transmise par *morsure*; l'infeetion sera d'autant plus probable que la morsure aura été plus profonde. Aussi, sous ee rapport, les loups sont-ils fort redoutables; au eontraire, les herbivores ne font que eontondre les tissus et leurs blessures sont moins graves, plus superficielles et plus faeiles à eautériser que les plaies anfractueuses. Le virus peut être eneore inoculé, quand les animaux enfoneent dans les tissus leurs griffes chargées de salive; aussi les chats sont-ils partieulièrement dangereux. L'infeetion pourra se produire quand les animaux, sans mordre, lèchent des surfaces dénudées; ee mode d'inoculation est d'autant plus fréquent que beaucoup de personnes font eneore lécher leurs plaies, dans l'espoir d'en hâter la guérison, et que souvent, au début de la rage, le ehien est très earessant.

Les morsures des animaux enragés ne sont pas forcément suivies de manifestations rabiques. D'une façon générale on peut dire que les morsures sont d'autant plus graves qu'elles sont plus nombreuses et plus profondes, elles sont plus redoutables aussi quand elles sont faites par des loups que lorsqu'elles sont produites par des chiens : dans le premier cas la mortalité serait de 62 pour 100. Pour les morsures de chiens, les différentes statistiques nous donnent des ehiffres assez variables : le relevé officiel de 1850 à 1876 arrive à une proportion de 58,12 pour 100 qui est évidemment beaueoup trop élevée; c'est qu'on est loin de eonnaître le nombre des gens qui résistent après avoir été mordus, tandis qu'on eonnaît beaucoup mieux le nombre de ceux qui sueeombent. Leblane, qui a pu reeueillir des renseignements bien plus exacts, donne le ehiffre de 16,6 pour 100. A Vienne la mortalité serait de 12 pour 100, et dans le Wurtemberg, d'après Faber, de 20 pour 100. C'est la proportion de 20 pour 100 qu'adopta Vulpian, lors de la célèbre discussion qui eut lieu à l'Aeadémie de médeeine. On lui opposa, il est vrai, la statistique de Hunter, dont la mortalité ne dépasse pas 5 pour 100. Mais en réalité il n'y a pas de statistique de Hunter; il n'y a, sous ee nom, que l'histoire d'un chien enragé qui mordit 21 personnes; une seule suecomba. Le fait est intéressant sans doute, mais on ne peut guère se baser, dans une question de ee genre, sur un fait unique, et malheureusement exceptionnel. Nous croyons donc que l'on peut regarder le ehiffre donné par Leblanc comme se rapproehant de la réalité.

Si l'on veut étudier de plus près les statistiques, on voit que la rage se développe le plus faeilement quand les morsures sont faites sur des parties découvertes. On eonçoit en effet que les vêtements protègent l'individu et peuvent

jusqu'à un certain point empêcher l'introduction du virus ou du moins diminuer la quantité qui en pénètre.

Pour apprécier la gravité d'une morsure, il faut encore tenir compte de la richesse nerveuse de la région atteinte. Sous ce rapport, les blessures de la pulpe des doigts sont particulièrement dangereuses ainsi que celles de la face; dans ce dernier cas, le virus chemine par les nerfs crâniens et arrive rapidement au niveau du bulbe. D'après la statistique de 1850 à 1876, nous voyons que la mortalité dépasse 87 pour 100 quand les morsures siègent au niveau du visage, tandis qu'elle n'atteint pas 19 pour 100 quand elles ont été faites sur les membres inférieurs; la proportion serait 66 pour les mains, 29 pour les membres supérieurs, 81 pour les morsures multiples. Sans doute tous ces chiffres sont trop élevés et n'ont pas une valeur absolue; ils n'en présentent pas moins un intérêt relatif.

Les statistiques donnent encore quelques renseignements sur l'étiologie de la rage. C'est ainsi que dans l'enquête poursuivie de 1850 à 1872, nous trouvons que sur 569 cas de rage, il y en eut 580 chez des hommes et 189 seulement chez des femmes. La vie plus active des hommes, leur présence dans les champs expliquent suffisamment ce résultat. Mais ce qui semble plus curieux, c'est que, pour un même nombre de mordus, il y a plus d'hommes atteints que de femmes : 56 pour 100 dans le premier cas, et 45 pour 100 dans le second. C'est sans doute aux vêtements plus épais que portent les femmes qu'on doit attribuer ce résultat. La pathologie comparée nous fournit des exemples analogues : les chiens à longs poils résistent bien plus que les chiens à poils ras. Les moutons sont assez réfractaires aux morsures, sauf après la tonte; alors ils succombent pour la plupart.

Tous les âges sont exposés aux atteintes des animaux rabiques; l'enfance est moins que tout autre à l'abri. Dans les rues des villages, les enfants sont réunis et jouent ensemble : ils ne se méfient pas d'un chien qui arrive sur eux ou ne savent pas se garer à temps. Si c'est le chien familier de la maison qui est pris de la rage, l'enfant, ne lui trouvant pas son aspect habituel, le taquine, l'excite et l'amène à mordre. Aussi de 1875 à 1876, sur 100 morsures observées sur des individus de 1 à 70 ans, trouvons-nous 28 cas, c'est-à-dire plus du quart, sur des enfants de 5 à 15 ans.

Mais si les enfants sont plus exposés à être mordus, ils semblent moins sujets à contracter la maladie. De 5 à 15 ans la mortalité, par rapport au nombre des morsures, est trois fois plus faible que de 50 à 60. « Si l'on compare les chances d'immunité au-dessous de 20 ans à celles des personnes plus âgées on trouve que : au-dessous de 20 ans pour 100 personnes mordues il en meurt 31, et, au-dessus de 20 ans, pour 100 personnes mordues on compte 62 morts. » (Brouardel.)

En dehors de la morsure, la rage a pu être contractée par des personnes qui ont fait l'autopsie d'animaux ayant succombé à cette maladie; on trouve un certain nombre d'observations où des vétérinaires se sont ainsi inoculé le germe de la terrible infection.

Dans tous les cas, il faut qu'il existe une solution de continuité des téguments : la peau saine ne semble pas capable d'absorber le virus. Nous serons plus réservé pour les muqueuses : sans accepter les observations anciennes où on aurait vu les malades transmettre l'infection en embrassant leurs parents, nous montrerons, dans le chapitre suivant, que certaines expé-

riences semblent établir que le virus peut pénétrer à travers les muqueuses intactes.

Enfin on avait admis autrefois que la maladie pouvait encore se transmettre par les sueurs, le sperme et surtout par l'air. La crainte de voir l'air expiré par le malade contagionner les assistants, a fait naître la pratique barbare d'étouffer les malheureux rabiques : Patté, en Picardie, a été témoin de cette coutume vers 1820; Virchow en cite des exemples encore plus récents.

Nous devrions rechercher maintenant si la rage peut se transmettre par l'ingestion de viandes ou de lait provenant d'animaux malades; si la nourrice peut contagionner son nourrisson, si le virus traverse le placenta. Toutes ces questions ayant été étudiées avec un grand luxe d'expériences dans ces dernières années, nous y reviendrons dans le chapitre suivant, consacré à l'étude expérimentale de la rage.

L'analyse des observations cliniques nous a conduits à cette seule conclusion que la rage se transmet par l'inoculation de la bave d'animaux rabiques, que cette inoculation soit faite par morsure, par pénétration des griffes chargées de salive, ou par contact avec une plaie accidentelle.

Pour que la maladie se développe, faut-il nécessairement que la salive provienne d'animaux enragés? Les anciens observateurs pensaient que des animaux simplement furieux pouvaient communiquer la rage. Tardieu, Gros, Decroix, Bourrel se sont faits encore les interprètes de cette théorie. C'est une opinion répandue, dans certaines contrées d'Amérique, que les morsures du putois peuvent être suivies du développement de la rage; Jarvis aurait observé trois faits de ce genre; malheureusement les animaux n'ont pas été suivis et peut-être étaient-ils eux-mêmes enragés. En tout cas, chaque fois qu'on a inoculé le bulbe d'un animal, dont les morsures furent suivies du développement de la rage, on a trouvé ce bulbe virulent. On pourrait peut-être nous objecter que la salive contient un grand nombre d'agents pathogènes et que, chez certains animaux, elle pourrait renfermer celui de la rage. L'hypothèse est soutenable; mais elle ne s'appuie sur aucune preuve.

***Physiologie pathologique.*** — Les observations cliniques, en démontrant que la rage se développe à la suite de morsures, devaient naturellement conduire les expérimentateurs à rechercher si l'inoculation de la salive ou des diverses parties du corps des enragés était capable de reproduire la maladie. L'expérience, tentée depuis longtemps, a eu souvent des effets un peu contradictoires : le résultat varie suivant le point du corps où l'on introduit le virus; il varie également suivant le tissu ou l'humeur dont on se sert pour l'inoculation. Chez un individu mort de la rage, toutes les parties du corps ne sont pas dangereuses, mais il est un point qui constamment se montre virulent, c'est le bulbe. C'est donc avec le bulbe qu'il faut expérimenter pour chercher à résoudre cette première question : par quelles voies l'inoculation du virus rabique peut-elle déterminer le développement de la rage?

**Inoculation aux animaux.** — Les innombrables expériences poursuivies depuis 1881 au laboratoire de Pasteur, confirmées par tous ceux qui ont repris la question, démontrent que l'inoculation *sous la dure-mère* d'une parcelle du bulbe d'un enragé provoque l'éclosion de la maladie. Le résultat est constant chez le chien, le lapin, le cobaye; on ne voit que de temps en temps

un animal résister, grâce à cette immunité individuelle encore inexpliquée, et dont l'histoire des maladies infectieuses nous fournit tant d'exemples. L'expérience est du reste des plus simples : l'animal étant solidement fixé et au besoin endormi, on incise la peau; au moyen d'un petit trépan, on applique une couronne sur le crâne, en évitant le sinus longitudinal supérieur. L'hémorragie produite par la section de l'os s'arrête généralement assez vite : alors, avec une canule courbe adaptée à une seringue de Pravaz, on pique la dure-mère et on injecte sous cette membrane quelques gouttes d'une émulsion faite avec le bulbe d'un rabique et filtrée sur un linge fin. La canule est retirée, la plaie recousue et fermée au moyen d'un peu de collodion iodoformé. Dans ces conditions, l'animal contracte la rage après une incubation variable, 12 à 15 jours. Si l'on inocule à un lapin une parcelle du bulbe d'un chien enragé (rage des rues) et qu'à la mort de ce premier animal on en inocule un deuxième et qu'on continue ainsi à faire des passages de lapin à lapin, on verra la période d'incubation diminuer de plus en plus; au bout de 133 passages, elle sera de 7 jours, au 178ᵉ, elle ne dépassera plus 6 jours. A partir de ce moment il n'y aura plus de variation, la rage éclatera toujours à la même époque lorsqu'on emploiera ce *virus fixe*. En opérant sur des animaux jeunes, on peut abréger considérablement le nombre des passages; dès le 16ᵉ, l'incubation n'est plus que de 7 jours (Högyes). Dans quelques cas exceptionnels, on a vu le virus de la rage des rues être aussi actif que le virus renforcé (Calebrese); ce résultat très intéressant peut expliquer la gravité de certaines morsures.

Pour produire sûrement la rage, il n'est pas nécessaire de recourir à la trépanation et à l'inoculation directe dans les centres nerveux : l'introduction du virus dans la *chambre antérieure* de l'œil donne des résultats presque aussi certains. Il semble en être de même lorsque l'inoculation est faite dans une émanation quelconque du système nerveux, par exemple dans un nerf périphérique. Galtier, Di Vestea et Zagari ont fait voir que le sciatique représente une voie d'introduction très sûre.

L'*inoculation hypodermique* semble un moyen assez infidèle. Helman a reconnu que le panicule adipeux constitue un mauvais lieu d'absorption pour le virus; les chiens gras résistent à l'injection sous-cutanée, tandis que les animaux maigres et jeunes périssent pour la plupart. Lorsque, chez le lapin, on introduit le virus dans le tissu cellulaire sous-cutané, on voit succomber 75 pour 100 des animaux inoculés; si l'injection est poussée dans les muscles, la mortalité s'élève à 85 pour 100; si l'on opère sur des muscles coupés et qu'on introduise le virus entre les fibres musculaires, tous les animaux succombent. Enfin, en prenant certaines précautions et en inoculant la rage dans un point où la peau n'est pas doublée d'un muscle cutané, par exemple entre les deux yeux, la plupart des animaux résistent; ceux qui succombent semblent avoir été piqués accidentellement au niveau du périoste.

On voit tout de suite les déductions qu'on peut tirer de ces expériences pour la pathologie humaine; le danger considérable qui s'attache aux blessures profondes s'explique en grande partie par l'introduction du virus dans les muscles sous-cutanés et les filets nerveux.

On peut demander aussi aux recherches de laboratoire au bout de combien de temps l'infection de l'organisme est produite. M. Galtier inocule des lapins au niveau de l'oreille et pratique l'amputation de cet organe de 20 minutes à 1 heure plus tard : presque tous les animaux succombent. Helman au contraire

a sauvé les animaux en pratiquant l'amputation de la queue 12 heures après avoir déposé le virus dans cette région.

Les *muqueuses saines* peuvent servir à l'absorption du virus; M. Galtier (1) a reconnu que l'introduction de produits rabiques dans les fosses nasales amène fréquemment la rage chez le lapin, dans la proportion de 11 cas sur 15. La conjonctive absorbe moins bien; sur 10 animaux auxquels on instille entre les paupières de grosses quantités de bulbe infecté, on en voit deux ou trois succomber à la maladie.

On s'était demandé depuis longtemps s'il y avait du danger à consommer la viande et les tissus des animaux enragés. Gohier, dès 1811, fit manger à trois chiens des muscles provenant de chevaux et de brebis enragés; deux animaux succombèrent à l'infection rabique. Mais Delafond, Lafosse, Renault, n'obtinrent que des résultats négatifs. Decroix ingéra lui-même, sans aucun inconvénient, de la viande et de la bave d'animaux enragés. M. Nocard rapporte qu'il a nourri un renard avec le cerveau et la moelle de six autres renards et de plusieurs chiens morts de rage furieuse, sans contaminer cet animal. Pourtant M. Galtier prétend que la muqueuse digestive peut également absorber le virus rabique; il a échoué le plus souvent en faisant ingérer des substances contaminées, mais, sur 50 expériences, il a réussi 4 fois à communiquer la rage à des lapins auxquels il badigeonnait la muqueuse buccale avec de la matière bulbaire incorporée à de l'axonge.

Les *séreuses* ne semblent pas très favorables à l'absorption du virus. Le péritoine peut néanmoins servir de voie d'inoculation, à la condition d'employer de grosses quantités, 1 centimètre cube d'émulsion bulbaire par exemple.

Pour les glandes, nous n'avons à citer que les recherches de Poppi qui a vu la rage se développer fréquemment à la suite d'inoculations dans les testicules.

Enfin on a souvent recherché quels étaient les effets de l'*injection intra-veineuse*. Les résultats diffèrent suivant les espèces animales; inoffensif chez les ruminants (Galtier, Roux et Nocard) ce mode d'inoculation réussit souvent chez le chien. Si l'on introduit de fortes doses, la maladie revêt alors la forme paralytique.

Poppi (2) a étudié, dans ces derniers temps, les effets des *inoculations multiples*. Après avoir établi que l'injection de matière rabique sous les méninges rachidiennes donne des résultats aussi constants que l'injection sous les méninges crâniennes, cet auteur a reconnu qu'on abrège considérablement la durée de l'incubation en introduisant à la fois le virus en plusieurs points : c'est ce qu'on obtient par exemple en faisant des inoculations simultanées, soit sous les méninges et dans un nerf, soit dans l'épaisseur de plusieurs nerfs.

**Virulence des humeurs et des tissus.** — Il nous faut maintenant établir d'une façon plus précise quelles sont les parties infectantes chez un animal ou un homme mort de la rage.

L'observation clinique démontrait déjà la virulence de la *salive*; l'expérience, tentée pour la première fois par Gruner et le comte de Salm, vint confirmer le fait. Le 19 juin 1813, Magendie et Breschet prirent de la salive sur un malade de l'Hôtel-Dieu et l'inoculèrent à deux chiens dont un mourut enragé. Bientôt

(1) Galtier, Modes de transmission de la rage. *Société de biologie*, 1890.
(2) Poppi, Modo di comportarsi del virus rabbico delle inoculazioni multiple sperimentale nell' assorbimento per linfatici. *Bulletino delle scienze mediche*, 1890.

les recherches de Magendie (1) et de Hertwig (2) démontrèrent la virulence de la parotide; les autres glandes salivaires peuvent du reste également servir à transmettre la rage, mais d'une façon inconstante (Galtier, Pasteur).

L'inoculation de la salive expose à une cause d'erreur qui faillit un moment égarer les expérimentateurs. Ce liquide contient fréquemment le pneumocoque qui, inoculé au lapin, détermine une septicémie rapidement mortelle. La première fois que cette septicémie fut observée se trouva être justement le jour où Pasteur (3) inocula à des lapins la salive provenant d'un enfant mort de la rage dans le service de M. Lannelongue; de telle sorte qu'on put croire un moment qu'on avait transmis la rage au lapin et que, chez cet animal, l'évolution était foudroyante, entraînant la mort en 24 ou 48 heures.

Il ne suffit pas de constater que la salive peut conférer la rage, il faut déterminer à quel moment elle devient virulente. MM. Roux et Nocard, qui ont étudié cette question, ont reconnu par des inoculations dans la chambre antérieure, que la bave du chien contient le germe de la maladie trois jours au moins avant l'apparition de tout symptôme morbide; un chien peut donc être dangereux alors que l'examen le plus attentif ne révèle chez lui rien d'anomal.

La virulence des *glandes salivaires* suffit à réfuter l'opinion de ceux qui ont soutenu que ce n'est pas la salive qui transmet la rage, mais le mucus bronchique; ce mucus n'est pas toujours virulent (Nocard) et, quand il l'est (exp. de P. Bert) on peut se demander s'il ne doit pas ses propriétés à son mélange avec de la bave.

Il n'y a pas que les glandes salivaires qui soient infectantes; les glandes lacrymales, le pancréas, les capsules surrénales, les glandes mammaires peuvent l'être également. Nous sommes ainsi conduits à rechercher si le *lait* peut transmettre la maladie. Sur ce point les observations cliniques sont contradictoires, mais généralement peu favorables à l'idée de la transmissibilité. Fleming rapporte pourtant le cas d'une négresse mordue, dont l'enfant, allaité par sa mère, devint enragé et mourut avant elle. Les recherches de laboratoire établissent en effet que le lait n'est virulent que d'une façon inconstante; sur quatre tentatives, M. Nocard n'a réussi qu'une fois. Bardach a vu se développer la rage en inoculant du lait recueilli sur une femme enragée, l'avant-veille et la veille de sa mort.

Les autres *sécrétions* ne semblent pas dangereuses; pourtant, dès 1881, M. Bouchard a pu transmettre la rage en injectant une urine albumineuse; de Blasi et Russo Travali, sur huit expériences, ont trouvé une fois le sperme du lapin virulent. Les muscles, le foie, la rate, l'humeur aqueuse ont été inoculés bien souvent, jamais il n'est survenu d'accidents. Même résultat négatif avec le contenu de l'estomac (Galtier), ou de l'intestin et avec la bile (Ladaque).

La virulence des *centres nerveux* est établie sur des expériences tellement nombreuses que nous n'avons pas besoin d'y insister. Le cerveau, la moelle et surtout le bulbe sont constamment capables de communiquer l'infection, comme l'ont montré les travaux de Galtier, Bouchard, Pasteur; il en est de même du liquide céphalo-rachidien (Pasteur).

(1) MAGENDIE, *Journ. de physiologie*, 1823. — BRESCHET, DUPUYTREN, MAGENDIE. *Comptes rendus*, 1840.

(2) HERTWIG, Beiträge zur naheren Kenntniss der Wuthkrankheite. Berlin, 1829.

(3) PASTEUR, Note sur la maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage. *Comptes rendus et Bull. Acad. de méd.*, 1881.

[*G. H. ROGER.*]

Au commencement de ce siècle, Rossi, de Turin, transmit la rage en inoculant un morceau du nerf crural. Virchow cite plusieurs expériences négatives; mais il suppose que la virulence a pu être détruite par la suppuration de la plaie. Aujourd'hui il n'y a plus de doute; les nerfs sont virulents, mais ils ne le sont pas tous. Nous montrerons bientôt les importants résultats qu'on a obtenus en étudiant cette question, résultats qui nous serviront à expliquer le mécanisme des accidents rabiques.

Le *sang* d'un animal enragé peut-il servir à transmettre la maladie? Hertwig l'affirme. Lafosse prétend avoir réussi une fois. Mais les nombreuses expériences du laboratoire de Pasteur démontrent au contraire que le sang n'est jamais virulent, quelle que soit la période à laquelle on le recueille. Les résultats positifs doivent tenir à des contaminations accidentelles. Nous serons plus réservé en ce qui touche la lymphe; M. Galtier l'a trouvée virulente, tandis que Helman n'a pas reproduit la maladie en inoculant des ganglions lymphatiques.

A l'étude de la virulence des diverses parties du corps, se rattache l'histoire de la *transmission intraplacentaire* de la maladie. Lafosse, Canillac ont vu la rage éclater chez des veaux issus de vaches enragées. Kolessnikoff cite une observation recueillie chez une femme. Perroncito et Carita ont réussi une fois à transmettre la maladie en inoculant à des cobayes la moelle d'un fœtus né d'une lapine rabique. Mais la plupart des expérimentateurs ont obtenu des résultats négatifs. C'est ce qui ressort de trois tentatives faites au laboratoire de Pasteur, d'une expérience de Horsley avec le fœtus d'une daine, et surtout des recherches de Zagari, qui ont porté sur trente-deux fœtus : l'inoculation des centres nerveux, du foie et du liquide amniotique n'a produit aucun accident.

**Mécanisme de l'infection rabique.** — Les expériences et les observations que nous avons rapportées établissent que les centres nerveux, certains nerfs périphériques, les glandes salivaires, lacrymales, et, d'une façon inconstante, le pancréas sont virulents, tandis que le sang ne contient jamais le virus. On est donc conduit à se demander comment la matière nocive se propage du point d'inoculation aux centres nerveux et comment elle peut ensuite envahir les diverses glandes.

Il y a longtemps déjà que Duboué, de Pau [1], avait émis à ce sujet une théorie fort ingénieuse; il avait soutenu que le virus rabique cheminait dans le système nerveux; ce n'était qu'une hypothèse qui a reçu, dans ces derniers temps, une confirmation expérimentale; c'est ce qui ressort surtout des recherches de di Vestea et Zagari [2]. Ces expérimentateurs pratiquent une inoculation dans le sciatique, il se produit une paraplégie, plus marquée du côté où a été faite l'inoculation et envahissant le corps d'arrière en avant : la queue de cheval se montre virulente avant le bulbe. Si le virus est introduit dans le médian, la paralysie évolue d'avant en arrière et le bulbe est virulent avant la moelle lombaire; ce dernier résultat s'observe également quand la matière rabique est injectée au niveau de l'encéphale. Enfin, si on sectionne la moelle en un point et qu'on inocule la rage dans une patte postérieure, l'axe médullaire sera virulent dans toute la portion sous-jacente à la section, mais il

[1] Duboué, Physiol. path. et traitement rationnel de la rage. Paris, 1879.
[2] Di Vestea et Zagari, Sur la transmission de la rage par voie nerveuse. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, et *Giornale internazionale delle sc. mediche*. Napoli, 1889.

n'y aura pas de virus dans la portion qui a été séparée du nerf inoculé. Réciproquement en introduisant la matière active au niveau du cerveau, on peut, par une section, arrêter sa propagation dans la moelle. M. Roux a reconnu, de même, que le virus se propage d'abord en suivant les nerfs du membre mordu, se cultive dans les centres et redescend par les nerfs du côté opposé; si les manifestations rabiques apparaissent tardivement, les nerfs du côté sain sont virulents, tandis que ceux du côté mordu ne le sont plus, au moins à leur extrémité, près du point blessé; si, au contraire, la mort survient rapidement, ce sont les nerfs du côté lésé qui renferment le virus, à l'exclusion de tous les autres. L'observation clinique confirme les faits expérimentaux en nous montrant que les phénomènes convulsifs ou paralytiques sont plus souvent marqués du côté mordu. Enfin, suivant la remarque de di Vestea et Zagari, les morsures au niveau des membres inférieurs déterminent généralement de la paraplégie, tandis que les formes furieuses succèdent de préférence aux lésions de la tête et des membres supérieurs, ce qui s'explique par le voisinage du bulbe.

Bien que cette dernière assertion comporte un certain nombre de réserves, il semble que c'est vraiment par les nerfs que le virus se propage, qu'il gagne les centres nerveux, s'y développe, puis s'en échappe en suivant la voie des nerfs périphériques, et parvient ainsi aux diverses glandes. Telle est la physiologie pathologique qui cadre le mieux avec les données fournies par l'expérimentation. La rage peut donc être considérée comme une *toxoneurose*, suivant l'expression de Romberg, expression d'autant plus exacte que l'agent encore inconnu de cette maladie parait exercer son action nocive par les poisons qu'il sécrète; dans le cerveau de lapins morts de la rage, Anrep a trouvé une ptomaïne qui, à dose de $0^{mg},01$ à 0,5, amène des accidents analogues à ceux que détermine cette infection. De Blasi et Russo-Travali [1], ayant filtré sur une bougie de porcelaine une émulsion obtenue avec des moelles d'animaux enragés, ont constaté que le liquide, ainsi débarrassé de tout élément figuré, détermine, quand on l'injecte à haute dose chez le chien, des phénomènes paralytiques; c'est une intoxication, et non une infection, car la moelle de ces animaux n'est pas virulente. Babès et Lepp ont obtenu des résultats analogues, en injectant à divers animaux des extraits de cerveau filtrés sur porcelaine ou stérilisés par un chauffage à 80° [2].

**Résistance du virus rabique.** — Nous pouvons demander encore aux recherches de laboratoire quelques renseignements sur la résistance du virus rabique aux diverses causes de destruction.

Si on place la moelle d'un lapin dans de l'air sec, à l'abri de la putréfaction, on constate que son pouvoir pathogène a disparu au bout de 14 ou 15 jours (Pasteur); elle s'atténue bien plus vite, en 4 ou 5 jours, si on l'étale en couche mince (Galtier). Dans l'eau, la matière rabique peut résister de 20 à 40 jours. M. Roux a pu la conserver pendant un mois dans de la glycérine et Pasteur a vu la virulence persister pendant des mois quand il maintenait les moelles dans l'acide carbonique à l'abri des germes extérieurs.

Le virus rabique est peu sensible à l'action du froid; il supporte pendant 50 heures des températures de 16 et de 20° au-dessous de 0 (Celli). Jobert a

[1] De Blasi et Russo-Travali, Ricerche sulla rabbia. *La Riforma medica*, 1890.
[2] Babès et Lepp, Recherches sur la vaccination antirabique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889.

trouvé que le bulbe d'un lapin était encore virulent après avoir été maintenu pendant 10 mois à une température variant de — 10 à — 27°. Le virus résiste moins bien à la chaleur. On peut annihiler son action en le laissant 1 heure à 50°, ou 24 heures à 45°; Celli [1], à qui nous devons ces résultats, a encore établi que la matière rabique n'est pas détruite quand on la soumet pendant 60 heures à une pression de 7 ou 8 atmosphères. Elle est bien plus sensible à l'action de la lumière, qui à une température de 57°, abolit son pouvoir pathogène en 14 heures. A l'abri de l'air et de la lumière, la virulence peut se conserver pendant longtemps; M. Galtier a vu qu'elle persistait encore sur des cadavres de chiens enfouis depuis 44 jours. Les recherches récentes de Frantzius ont montré que le virus rabique, soumis à l'action des rayons X, s'atténue légèrement; il tue encore les animaux, mais la période d'incubation est plus longue.

En étudiant l'action des substances chimiques, Celli a reconnu que la virulence est annihilée par le carbonate de soude, l'acide acétique, le sublimé au millième, le permanganate de potasse à 2,5 pour 1,000; l'alcool à 25° détruit le germe de l'infection après un contact de 5 jours, et l'alcool à 15° après 7 jours. Parmi les substances les plus énergiques, nous signalerons, d'après de Blasi et Travali, l'acide phénique à 5 pour 100, qui tue le virus en 50 minutes; la créoline à 1 pour 100, le sulfate de cuivre à 10 pour 100, l'acide salicylique et la canelle de Ceylan à 5 pour 100 le détruisent en 5 minutes. D'après H. Fol, la térébenthine serait très efficace, tandis que les solutions de sublimé au centième n'auraient qu'une action incertaine.

***Symptômes de la rage chez les animaux.*** — Sans vouloir donner une description complète des phénomènes morbides qu'on observe chez les animaux enragés, nous croyons indispensable d'indiquer les principaux symptômes qu'ils présentent, afin de pouvoir les comparer ensuite à ceux qui se produisent chez l'homme.

Un premier résultat doit être mis tout de suite en évidence; c'est que, chez tous les êtres, on peut observer *deux formes* de rage : l'une *furieuse*, l'autre *mue* ou *paralytique*.

Chez le *chien*, les symptômes sont semblables à ceux que nous décrirons chez l'homme; il y a, comme chez celui-ci, une période prodromique pendant laquelle la température s'élève; c'est le premier phénomène morbide. Puis, l'animal devient triste, sombre, inquiet et recherche la solitude. A ces prodromes succède une période d'agitation, caractérisée par une tendresse exagérée ou par des accès de fureur, pendant lesquels l'animal court la campagne, déchire, mord tout ce qu'il rencontre, ou, s'il est enfermé, se jette sur les barreaux de sa cage et se fait de profondes blessures. Comme l'homme, il est en proie à des hallucinations terribles qui le font se précipiter sur des ennemis imaginaires; comme lui, il est atteint d'hyperesthésie, il a des érections continuelles, une impossibilité plus ou moins complète de la déglutition, des troubles de la respiration et de la phonation; il pousse des hurlements tout à fait caractéristiques : ce sont des plaintes graves, prolongées, terminées par une note aiguë. A la fin, nous retrouvons une période paralytique : la voix est voilée, la respiration embarrassée, la peau insensible, et l'animal succombe ainsi au bout

[1] Celli, *Bull. d. R. Acad. med. di Roma*, 1886-1887.

de 4 ou 5 jours, avec un abaissement de la température. Il est rare de voir la mort survenir en 48 heures ou se faire attendre 10 jours.

La forme paralytique débute d'emblée ou succède à la forme furieuse : elle se caractérise essentiellement par la paralysie d'un membre, du train postérieur, ou des masséters; l'animal est calme, le regard égaré, la mâchoire inférieure pendante, la langue tirée au dehors, la bave coulant à terre.

Sauf quelques détails secondaires, sur lesquels nous ne pouvons nous arrêter, les symptômes sont à peu près identiques chez le cheval, les ruminants, le porc.

Si l'on en croit les travaux de Billings, il existe chez les bovidés une infection dont les symptômes rappellent, à s'y méprendre, ceux de la rage. La maladie est due à un microbe particulier, dont l'inoculation reproduit les mêmes troubles chez le chien.

Les recherches expérimentales ont appelé l'attention sur la rage du *lapin* qui a été décrite pour la première fois par M. Galtier en 1879. Presque toujours cet animal est atteint de la forme paralytique : c'est une faiblesse croissante du train postérieur, s'accompagnant d'hyperesthésie, de mâchonnements et de grincements des dents. Pourtant, on peut observer aussi la forme furieuse; Helman en rapporte un bel exemple, où la maladie se transmit en série avec le même type symptomatique. Les recherches fort intéressantes de M. Ferré ont montré que la première manifestation de la rage chez le lapin consiste en une accélération respiratoire, vers le cinquième jour après l'inoculation du virus fixe; ce phénomène correspond à la période d'excitation; puis, la respiration se ralentit jusqu'à la mort. Ces troubles respiratoires, d'origine bulbaire, coïncident avec des modifications inverses des battements du cœur et une élévation thermique de 1 ou 2° (Högyes, Babès). A partir du moment où apparaissent les phénomènes spinaux, et jusqu'à la mort, la température est au-dessous de la normale. Il est intéressant de remarquer que la marche de la température est différente chez l'homme, le chien et le lapin.

Le cobaye, à qui on inocule parfois la rage dans les laboratoires, est atteint généralement d'une forme furieuse.

Signalons, en terminant, quelques faits de rage observés chez des oiseaux après morsure ou inoculation; dans le premier cas, on voit survenir des phénomènes d'excitation et, dans le second, de la faiblesse musculaire et des paralysies; la guérison spontanée serait très fréquente (Gibier).

**Symptomatologie.** — *Incubation.* — Entre le moment où a lieu la morsure et celui où apparaissent les premières manifestations rabiques, il s'écoule un laps de temps assez considérable. Les observations de Pouteau, Richard, Mead, où la maladie aurait éclaté le jour même de l'accident, doivent être absolument rejetées; il s'est agi, dans ces faits, de manifestations hystériques ou de manie aiguë. Plusieurs fois, comme l'a fait remarquer J. Hunter, on a confondu la rage avec le tétanos, et c'est à cette dernière infection que se rapportent en réalité les cas où les accidents survinrent au bout de 3 ou 4 jours. Bouley cite une observation où l'incubation ne fut que de 7 jours; ce fait isolé ne peut être accepté qu'avec réserve, et nous regardons comme un minimum exceptionnel le délai de 15 jours (observations de Jouffroy, Tardieu, Bouley). Parmi les cas observés à l'Institut Pasteur, il en est un où le malade mordu au niveau du crâne et de la paupière, fut pris de rage le quatorzième jour et succomba le dix-huitième.

[G.-H. ROGER.]

Le plus souvent, l'incubation est bien plus longue. La statistique de Bauer [1], qui porte sur 557 cas, montre que la moitié des décès survient entre le vingtième et le soixantième jour. L'enquête poursuivie en France de 1862 à 1872, et qui comprend 170 cas, fournit des résultats analogues. Nous trouvons en effet 38 décès dans le premier mois, 74 dans le second, 35 dans le troisième, ce qui fait une mortalité de 65,3 pour 100 pendant les deux premiers mois réunis, ou 43,5 pour 100 pendant le deuxième mois, ou enfin 86,4 pour 100 pour tout le premier trimestre. Le relevé de M. Brouardel, basé sur 97 observations, indique également une mortalité très élevée pour le premier trimestre : 73 cas, soit 75,2 pour 100. Dans la statistique de M. Proust, on voit que, du premier au soixantième jour, survinrent 139 décès sur 221 cas, soit 62,8 pour 100, ce qui est, à peu de chose près, le même chiffre que celui du relevé de 1862-1872.

Il est plus difficile d'établir au bout de combien de temps un homme mordu est à l'abri de la rage. Sans parler des chiffres extraordinaires de 18 ans (Brassavola) et 20 ans (Guenerius), on peut citer des observations sérieuses où l'incubation aurait atteint 1 an (Cadet de Gassicourt), 15 et 18 mois (Disser, Valentin), 16 mois et demi (de Beurmann), 2 ans et demi (Second-Féréol), 3 ans (Hallopeau et Tachard) et même 4 ans et 10 mois (L. Colin), 5 ans (John Iwing). Il est vrai qu'on peut toujours émettre quelques doutes sur les faits étonnants. Même si, dans un cas de ce genre, on établissait expérimentalement la virulence du bulbe, on pourrait se demander s'il n'y a pas eu, depuis la première morsure, une inoculation nouvelle qui aurait passé inaperçue ou serait oubliée.

Pourtant, quand la résistance de l'organisme a été augmentée par des inoculations préventives, on peut voir le début des accidents être retardé d'une façon insolite : c'est ce qu'on a observé une ou deux fois, quand on a employé une méthode de vaccination insuffisante. Ainsi, M. Chantemesse rapporte l'observation d'un homme qui avait suivi d'une façon incomplète le traitement Pasteur; il fut pris de la rage 26 mois après la morsure ; l'inoculation de son bulbe transmit la rage des rues.

En résumé, ce qu'il importe de savoir au point de vue pratique, c'est que l'incubation de la rage oscille généralement entre 20 et 60 jours. Rare après 3 mois, la rage est exceptionnelle passé 6 mois.

Chez toutes les personnes mordues par un même chien, les accidents n'éclatent pas simultanément. La profondeur, le nombre des morsures, leur siège au niveau de la face ou des mains, sont autant de conditions qui favorisent le développement de l'infection. C'est peut-être à la fréquence des morsures de la face qu'il faut attribuer la courte durée de l'incubation chez les enfants; d'après la statistique de 1862 à 1872, la moyenne serait de 41 jours au-dessous de 20 ans et de 67 jours au-dessus de cet âge. En analysant 139 observations précises, M. Brouardel trouve 57 jours dans le premier cas, 68 dans le second.

La durée de l'incubation est abrégée par toutes les causes qui dépriment le système nerveux : les excès vénériens, alcooliques ou autres, les veilles, les émotions, la crainte de la rage diminuent la résistance organique et hâtent l'apparition des phénomènes morbides. Souvent même on a vu les accidents éclater à la suite d'une contrariété ou d'un événement, d'une parole

[1] Bauer. Ueber die Incubationsdauer der Wuthkrankheiten beim Menschen. *Münchener med. Woch.*, 1886.

ramenant à la mémoire du malheureux blessé le souvenir de son accident.

On a décrit, à maintes reprises, divers troubles qui pourraient s'observer pendant cette première période. On a dit que la plaie se cicatrisait lentement et que la cicatrice était gonflée, hyperhémiée. Ces phénomènes ne sont pas signalés dans les observations récentes. Nous noterons seulement que, lorsque les accidents éclatent, la plaie devient rouge et sensible, quand elle est récente; mais elle ne subit aucune modification si elle est ancienne et bien cicatrisée.

Les anciens auteurs ont beaucoup insisté sur une lésion spéciale de la bouche, désignée sous le nom de *lysse* (λύσσα, rage), dont l'apparition précoce devait être considérée comme une première manifestation de la rage. Peut-être peut-on faire remonter son origine aux assertions de Pline et de Fracastor, qui pensaient trouver sur le plancher de la bouche le ver caractérisant l'imminence de la maladie. Mais ce fut en 1820 que Marochetti (¹), à qui un Cosaque avait appris à connaître cette lésion, en donna la première description; étudiées par Xanthos de Siphinus, Magistel, Voisin, Fabre, et plus récemment par Samson et Clippingdale (²), les lysses seraient de petites tumeurs siégeant à l'extrémité des canaux excréteurs des glandes sous-maxillaires et sublinguales, de chaque côté du frein : elles apparaîtraient de 3 à 9 jours après la morsure; mais elles pourraient ne se montrer qu'au bout de 40 jours; leur durée n'est pas moins variable : elles peuvent avoir disparu en quelques heures.

Si cette lésion a été vue quelquefois de 1820 à 1825, il faut avouer qu'elle n'a guère été retrouvée depuis, ni par les médecins, ni par les vétérinaires. Peut-être l'a-t-on cherchée trop tard, puisque Marochetti signale son apparition pendant la période d'incubation. En tout cas, il s'agit là, semble-t-il, d'un phénomène banal, dû à l'action traumatique des dents sur la face inférieure de la langue et sur les glandules salivaires, très saillantes à ce niveau.

Il ne faut pas croire, pourtant, que la période d'incubation soit absolument latente; elle est occupée par des troubles qui, pour être légers, n'indiquent pas moins que le système nerveux commence à être envahi; leur apparition se fait d'une façon lente et progressive, de sorte qu'il est difficile de tracer la limite précise entre la période d'incubation et la période prodromique que nous allons décrire.

*Première période ou période prodromique.* — Les prodromes sont représentés par des manifestations nerveuses, en rapport avec l'arrivée et la multiplication du virus dans l'axe cérébro-spinal. Les troubles intellectuels ouvrent la scène et leur apparition peut précéder de 2 à 8 jours les premiers symptômes de la rage confirmée.

Souvent, quand on peut observer le malade ou recueillir des renseignements précis, on reconnaît que les prodromes sont bien plus précoces. M. Roux a vu, chez un enfant, du malaise et de la tristesse apparaître 5 semaines après la morsure, alors que la rage n'éclata que 5 mois plus tard. Il ne faut pas croire que ces troubles soient en rapport avec l'inquiétude, bien compréhensible, du sujet, avec la crainte qu'il éprouve d'une mort prochaine et épouvantable; on observe les mêmes manifestations chez ceux qui ignorent le danger

(¹) MAROCHETTI, Observ. sur l'hydrophobie. St-Pétersbourg, 1821, in *Journal de physiologie*, 1825. — Theoret prakt. Abandlungen über die Wasserchen. Wien, 1845.

(²) SAMSON et CLIPPINGDALE, Case of hydrophobia, with remarks. *Brit. med. Journal*, 1878.

ou ne savent pas que le chien qui les a mordus était atteint d'hydrophobie.

Ce qui domine, dans cette période, c'est la mélancolie du malade, sa tristesse profonde, son indifférence à tout ce qui l'entoure; il s'isole au milieu des autres; la fixité étrange de son regard ou sa mobilité anomale indique que sa pensée est ailleurs; quelquefois même il fuit la société, recherche la solitude. D'autres fois il est pris d'un besoin irrésistible de marcher; il se sauve de chez lui, erre dans la campagne, pendant un jour ou deux, éprouvant souvent un soulagement à la suite de ces longues courses.

Le sommeil est inquiet, agité : le malade a des cauchemars, des visions terrifiantes; parfois l'insomnie est complète. Si on l'interroge, il se plaint d'être constamment fatigué, d'éprouver une gêne précordiale et une céphalalgie intense, avec tension constrictive au niveau des tempes; il ne peut fixer son attention, est incapable de continuer ses travaux et ses occupations journalières.

Chez ceux qui ont conscience du danger, les manifestations cérébrales sont encore plus marquées; le malade a des appréhensions terribles; il ne peut détacher sa pensée du malheur qui le menace et, la nuit même, son sommeil est troublé par des rêves épouvantables qui lui font revoir l'horrible accident qui va lui coûter la vie.

Les choses peuvent aller plus loin encore : la raison se perd complètement; tantôt c'est une folie douce, triste, mélancolique; tantôt ce sont des accès passagers d'incohérence; ailleurs des idées de persécution; on a vu des malades éprouver une impulsion irrésistible au suicide et attenter à leurs jours, en se pendant ou se tirant un coup de fusil. Enfin les troubles peuvent être moins marqués : il n'y a qu'un peu de bizarrerie dans les idées et le langage; chez la femme on observe assez souvent des phénomènes de folie hystérique.

Il n'est pas rare de voir ces manifestations tristes et dépressives être entrecoupées par un retour à la gaieté; mais c'est une gaieté factice, souvent exagérée. Ailleurs ce sont les sentiments affectueux qui dominent, et le malade devient d'une tendresse inaccoutumée.

Ne trouve-t-on pas dans certains de ces symptômes, les manifestations multiples qu'on rencontre si souvent quand une infection à marche lente vient irriter la sphère psycho-cérébrale? Ces phénomènes, divers et contradictoires, rappellent un peu ceux qu'on observe à la période prodromique de la méningite tuberculeuse.

Ce qui justifie encore ce rapprochement, c'est l'existence de divers troubles sensoriels, de la photophobie, de l'hyperacousie, ainsi que de l'hyperesthésie cutanée. Enfin on a signalé des vomissements (Trollier), des alternatives de chaud et de froid, et des mouvements fébriles passagers, à exaspération vespérale; nous avons vu que cette fièvre, peu étudiée chez l'homme, est constante chez les animaux et représente chez eux la première manifestation de l'infection rabique.

Très souvent, on a noté du côté de la cicatrice des troubles qui semblent en rapport avec l'envahissement des nerfs par le virus rabique. Ce sont des douleurs lancinantes, centrifuges, ou irradiant du point mordu; ailleurs c'est une sensation d'engourdissement ou de refroidissement, accompagnée parfois de plaques d'anesthésie avec hyperesthésie des parties voisines. On a observé encore de petites secousses fibrillaires ou au contraire des paralysies incomplètes. Dans certains cas, les manifestations sont plus complexes. Chez des individus qui avaient été mordus près du nez, il se produisit des hallucinations

olfactives (Roux), ou des accès répétés d'éternuements (Gamaléia). On a signalé aussi des troubles visuels à la suite des morsures siégeant près de l'œil. Ces divers phénomènes peuvent se prolonger pendant 10, 12 et 15 jours.

A la fin de cette période les troubles s'aggravent : l'angoisse précordiale, la difficulté respiratoire deviennent plus intenses, le malade se plaint d'avoir constamment un poids sur la poitrine et, de temps en temps, on lui voit faire de profondes inspirations. Puis, brusquement ou progressivement, s'établissent les symptômes qui indiquent la participation du bulbe.

La période prodromique peut faire défaut; l'incubation reste complètement silencieuse, et la maladie débute brusquement par un accès de rage. Cette éventualité est assez rare; elle se rencontre surtout quand l'éclosion des phénomènes morbides est en quelque sorte avancée par une cause accidentelle, comme une violente émotion.

*Deuxième période ou période d'excitation.* — Le développement de l'agent pathogène au niveau de la région bulbo-protubérantielle se traduit tout d'abord par des modifications respiratoires.

La respiration est coupée de profonds soupirs; à certains moments, elle s'interrompt brusquement et reste suspendue pendant quelques instants, puis elle reprend, mais n'offre plus son type habituel; l'inspiration se fait par secousses brusques et, à chaque mouvement respiratoire, les épaules s'élèvent, l'épigastre est projeté en avant par suite de la contraction du diaphragme.

Puis les autres noyaux bulbaires sont atteints et l'on voit apparaître le phénomène le plus caractéristique de la rage confirmée, le spasme hydrophobique. Ce spasme éclate quand le malade veut boire, souvent même quand il veut exécuter un mouvement quelconque de déglutition ou avaler un aliment solide. Si, tourmenté par la soif, il cède à ce besoin, on le voit tout à coup repousser le verre qu'il portait à sa bouche : son visage exprime la terreur; ses yeux sont fixes; un frisson général parcourt le corps; les membres sont tremblants, puis ils se raidissent; les mâchoires sont contractées; les battements du cœur sont rapides, douloureux; la respiration s'arrête et les efforts que fait le malade pour respirer donnent naissance à des sons rauques. Après quelques secondes, le calme se rétablit ; mais si le malade, poussé par la soif, veut de nouveau essayer de boire, une nouvelle crise éclate, analogue à la précédente.

A cette période, la moindre cause occasionnelle pourra faire naître un accès; il suffit que le malade voie de l'eau dans un vase, entende le bruit d'un liquide, il suffit même qu'on lui parle de boire ou qu'il y pense pour que la crise se renouvelle.

Quelquefois pourtant, le rabique peut avaler quelques gouttes, et ce n'est qu'après avoir bu une petite quantité de liquide qu'il est pris d'un spasme. Ailleurs il peut supporter certaines boissons, comme l'eau rougie ou le lait, ou sucer de la glace. Enfin il survient des périodes d'accalmie pendant lesquelles il peut boire.

Les anciens observateurs, depuis Mead et Morgagni, ont cité des cas sans hydrophobie; les faits de ce genre, pour être rares, s'observent parfois, mais se rencontrent surtout dans la forme paralytique que nous décrirons plus loin.

L'excitation bulbaire se traduit encore par un éréthisme très marqué des différents sens; les yeux sont injectés, les pupilles dilatées réagissent vivement; sous l'influence d'une irritation cutanée ou auditive, on les voit présenter une



[G.-H. ROGER.]

série de rétrécissements et de dilatations (Schaffer). La vue d'un objet brillant, d'une surface polie ne pourra être supportée par le malade et servira de point de départ à une nouvelle crise. Les anciens, qui connaissaient ce phénomène, considéraient comme curable tout enragé qui pouvait impunément se regarder dans une glace.

L'ouïe est également surexcitée et le malade est vivement et douloureusement impressionné par des bruits minimes. Il en est de même pour l'odorat : les odeurs les plus légères, si légères même que les assistants ne les sentent pas, sont perçues par le patient et deviennent la cause occasionnelle de pénibles éternuements ou même de crises rabiques. Aussi conçoit-on qu'avec un pareil éréthisme sensoriel les hallucinations soient fréquentes, souvent terribles et pouvant porter sur tous les sens : tel entend les cloches, tel autre verra des souris courir sur ses draps (Bergeron), ou deux hommes couchés dans son lit (Peter), etc.

Le tégument cutané est atteint simultanément : c'est encore une exagération souvent prodigieuse de la sensibilité; le moindre attouchement, le contact d'un corps froid, un léger souffle de vent deviennent le point de départ d'un accès convulsif ou furieux. Nous nous rappelons, à ce propos, avoir observé à l'hôpital Tenon, la veille de sa mort, un rabique qui n'avait pas d'hydrophobie et pouvait boire facilement; mais l'aérophobie était telle que le moindre souffle d'air déterminait chez ce malheureux un violent accès.

Enfin l'excitabilité anomale du système nerveux se traduit par deux autres phénomènes : l'exagération des réflexes et particulièrement du réflexe rotulien, et la mydriase. Ajoutons-y le myoïdème qui peut persister après la mort.

A mesure que les accès se répètent, les conditions les plus futiles peuvent leur donner naissance; à la fin ils se produisent sans cause appréciable. Ils débutent par une anxiété précordiale et une dyspnée telles que le malade semble menacé de mort; la respiration s'arrête, un frisson parcourt le corps, puis les membres se raidissent comme dans le tétanos et les mâchoires sont serrées.

Ailleurs, le malade quitte son lit, se jette sur les objets voisins, frappe sa tête contre les murs, se faisant, sans paraître souffrir, des blessures profondes. La voix est rauque, brève, saccadée, l'air étant convulsivement chassé à travers la glotte contractée; quelquefois elle simule l'aboiement du chien ou le hurlement du loup. C'est alors qu'on voit le malade s'élancer sur les objets voisins, il mord le drap de son lit, il se mord lui-même, mais il est exceptionnel de le voir mordre les personnes qui l'entourent; il leur dit de s'éloigner; il a peur d'être poussé à se jeter sur elles et cette peur vient encore augmenter son angoisse. Enfin, il est des cas où l'agitation se traduit par un besoin de déplacement : le malade brise les liens qui le retiennent et se sauve.

Les accès reviennent d'une façon irrégulière : dans quelques cas on a pu les voir diminuer de fréquence pendant le deuxième jour, le plus souvent ils augmentent de nombre et se rapprochent à mesure que la maladie progresse; ils peuvent aussi s'allonger et entraîner la mort par asphyxie pendant un paroxysme.

L'état de l'intelligence est assez variable. Souvent il existe des accès de manie, de la fureur, plus souvent une excitation désordonnée. Mais ce ne sont généralement que des manifestations passagères, entre lesquelles le malade est raisonnable; seulement il demeure triste, silencieux, abattu, et, de temps en temps, il est pris d'une exaltation affective et d'une excessive tendresse.

L'intelligence peut être perdue, en dehors même de ces crises passagères; on observe tantôt un délire furieux, tantôt un délire professionnel ou des idées de persécution. Ailleurs on a pu voir de l'exaltation intellectuelle; des idiots ont pu recouvrer une lueur d'intelligence; d'autres malades sont pris d'une volubilité excessive, d'un délire moral ou religieux; on en a vu qui discouraient longuement sur un ton inspiré.

Avec les progrès de la maladie, les moments de calme deviennent de plus en plus courts. Tourmenté par des idées funèbres, le malade annonce sa fin prochaine, fait ses dernières recommandations, dit adieu à ses parents et à ses amis. Il tombe ainsi dans une mélancolie douce, entrecoupée de temps en temps par un nouvel accès de fureur.

Exceptionnellement, le virus peut atteindre d'autres parties des centres nerveux et déterminer des manifestations différentes. Dans le mémoire de Gamaléia, nous trouvons l'histoire d'un malade qui présentait des phénomènes d'origine cérébelleuse : pendant plusieurs heures, il exécuta des mouvements de rotation sur son axe longitudinal.

A ces manifestations nerveuses, s'ajoutent d'autres troubles. C'est d'abord une sputation excessive; la bouche est remplie d'une écume blanchâtre, mousseuse, que le malade ne peut avaler et qu'il rejette par un crachotement continuel. Il craint de voir sa salive atteindre les personnes qui l'entourent et recommande aux assistants de prendre garde et de s'éloigner de lui.

Quelquefois le malade est tourmenté par des vomissements porracés ou sanguinolents qui viennent encore augmenter ses souffrances et peuvent devenir le point de départ d'une crise. La constipation est constante. Il existe fréquemment de la dysurie et parfois de la strangurie. Les urines sont peu abondantes; elles renferment assez souvent de l'albumine et du sucre. Heller a noté une augmentation des sulfates et des urates. Samson et Chippingdale signalent l'hémoglobinurie et la présence de cylindres.

L'excitation médullaire donne souvent lieu à des érections continuelles et douloureuses; un homme, dont l'histoire est rapportée par Haller, put pratiquer 30 fois le coït en 24 heures. Le satyriasis s'accompagne parfois d'éjaculation et de sensations voluptueuses qui peuvent devenir le point de départ d'un délire érotique. Chez la femme, la nymphomanie est plus rare.

La fièvre qui, pendant les prodromes, se montre souvent sous forme d'accès passagers, est constante dans le cours de la rage confirmée; généralement peu intense, elle ne suit pas une évolution régulière et se caractérise seulement par des rémissions matinales. A la fin de la maladie on observe constamment une élévation thermique qui permet de prédire l'imminence de la mort. La température atteint alors 39° et plus souvent 40 et 41°; elle s'élève parfois à 42°, 42°,8, 43° (Landouzy); elle peut même monter après la mort de 1° à 1°,8 (Peter).

Le pouls présente les mêmes variations : il augmente de fréquence et devient souvent intermittent. Enfin nous noterons encore l'existence de sueurs abondantes pendant les crises et à la fin de la vie.

La durée de cette période est très variable; tantôt elle ne dépasse pas 2 ou 3 heures, tantôt elle se prolonge pendant 2 ou 3 jours.

Le malade peut succomber pendant une crise, par les progrès de l'asphyxie; ou bien il tombe dans un coma, qu'interrompent encore les hallucinations et les convulsions. Il peut enfin être emporté subitement.

[G.-H. ROGER.]

Si l'infection suit son évolution régulière, elle aboutit à la troisième période qui correspond à la paralysie des centres nerveux.

*Troisième période ou période paralytique.* — Le malade est tombé dans le collapsus; les pupilles sont dilatées; les yeux ternes; parfois la vue est abolie. A l'hyperesthésie a fait place l'abolition de la sensibilité. La voix s'affaiblit; l'intelligence a disparu; le pouls est filiforme; le corps est couvert de sueurs; de l'écume se montre au niveau des lèvres.

Souvent on constate à cette période diverses paralysies; tantôt certains groupes musculaires sont atteints et on voit les mouvements devenir désordonnés et ataxiques; ailleurs on observe une vraie paralysie frappant les muscles de la face, la langue, les oculo-moteurs et surtout le releveur des paupières. Enfin on peut rencontrer de l'hémiplégie, de la paraplégie et, comme l'avait déjà noté van Swieten, une paralysie universelle, c'est-à-dire une paraplégie cervicale.

**Marche. Durée. Terminaison.** — La rage est essentiellement caractérisée par l'existence de deux périodes : l'une d'excitation, l'autre de paralysie. La mort survient généralement du troisième au quatrième jour après le début des phénomènes; exceptionnellement on a vu le malade emporté en 48 heures; plus souvent l'évolution a pu se prolonger pendant 5 ou 6 jours et même, quoique rarement, atteindre 7, 8 et 9 jours. Il est rare qu'après le premier accès bien caractérisé, la survie dépasse 2 ou 3 jours.

La mort survient par épuisement progressif, par asphyxie ou par syncope cardiaque. Celle-ci peut arriver inopinément au milieu d'un accès rabique. La terminaison fatale peut résulter encore d'un accident; le malade peut se tuer en se sauvant, en se frappant la tête; dans quelques cas il a abrégé ses souffrances par le suicide. Enfin la mort peut survenir au milieu de phénomènes convulsifs tétaniformes, accompagnés souvent de troubles respiratoires rappelant le type de Cheyne-Stokes.

**Forme paralytique.** — A côté de la forme classique de la rage, il convient de décrire une forme paralytique sur laquelle l'attention n'a été appelée que dans ces dernières années. Sans doute les cas de ce genre ont été observés de tout temps. C'est ainsi qu'en 1753, Hoin a vu périr 8 personnes mordues par un loup; 4 d'entre elles succombèrent à la forme paralytique. On en trouve également des observations dans les bulletins de la Société royale de médecine de 1779 et de 1783. Van Swieten en a rapporté un remarquable exemple. Des faits semblables furent publiés par Laborde, Andry, Roussel et bien d'autres; malgré l'ensemble de ces observations, quelques médecins n'ont pas craint de soutenir que la rage paralytique était inconnue de nos ancêtres, que c'était une rage de laboratoire, transmise à l'homme par les inoculations employées dans le but de prémunir contre l'hydrophobie. Une pareille assertion ne peut tenir devant les faits. Il suffit, pour s'en convaincre, de parcourir le mémoire de Gamaléia[1] qui a réuni 20 cas de rage paralytique développés en dehors de toute inoculation vaccinale. D'après di Vestea et Zagari, la rage furieuse surviendrait surtout après les morsures au niveau de la tête ou des mains; la forme paralytique

[1] Gamaléia, Étude sur la rage paralytique chez l'homme. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

serait plutôt consécutive aux morsures portant sur les membres inférieurs. On a dit aussi que la rage paralytique succède le plus souvent à des morsures graves, quand une grande quantité de virus a été déposée dans la plaie.

Le début est annoncé par un engourdissement, une sensation de lourdeur dans le membre mordu; on y remarque en même temps des secousses fibrillaires, quelquefois un peu de tremblement ou de raideur spasmodique. Puis le membre devient inhabile; ses mouvements sont mal accusés ou ataxiques; les muscles sont de plus en plus faibles et finissent par perdre complètement leur motilité. Souvent au début, la paralysie ne frappe qu'un groupe parmi les muscles à action synergique; les antagonistes n'étant plus modérés, il en résulte une notable incoordination motrice, rappelant plus ou moins les mouvements de l'ataxie. En même temps, le malade éprouve des irradiations douloureuses dans les membres atteints, coexistant parfois avec une diminution de la sensibilité.

Les phénomènes paralytiques ne débutent pas toujours par la région mordue; dans quelques cas, les premières manifestations consistent en de violentes douleurs s'étendant aux membres inférieurs et s'irradiant en ceinture au niveau du tronc; en même temps le malade éprouve de l'engourdissement dans les membres; les mouvements deviennent de plus en plus difficiles; c'est une paraplégie qui s'annonce comme une myélite centrale.

Quel qu'ait été le mode de début, la paralysie suit généralement une marche progressive et ascendante; des membres elle s'étend au tronc, puis frappe la vessie, le rectum et finit par atteindre le centre respiratoire et par entraîner ainsi la mort du malade; dans d'autres cas, la terminaison fatale est due à une syncope cardiaque.

Quand la morsure siège au niveau des membres supérieurs, les accidents revêtent parfois une marche descendante et ne frappent que secondairement les membres inférieurs; la maladie se termine du reste comme dans le cas précédent.

Enfin, il faut faire rentrer dans la forme paralytique les faits plus rares où la paralysie a présenté le type hémiplégique et a pu s'accompagner d'aphasie (Laborde). Il s'agit évidemment dans ce cas d'une localisation corticale, comme en témoigne la coexistence de phénomènes délirants.

La forme paralytique de la rage dure assez longtemps, la mort ne survient souvent qu'au bout de 7 jours.

Si on compare les manifestations symptomatiques des deux formes que nous avons admises, on voit qu'il existe entre elles de nombreuses transitions. Ce sont deux simples variétés cliniques d'une infection unique.

***Pronostic.*** — Il n'est pas besoin de longues considérations pour établir ce que le pronostic de la rage a de terrible : quand la maladie a éclaté, on peut dire que le patient est voué à une mort certaine et à une agonie horrible.

La rage déclarée peut-elle rétrocéder et guérir? Aucun fait positif ne le démontre chez l'homme. Car, pour lever tous les doutes, il faudrait prouver que les prétendus cas de rage guérie se rapportent bien à cette maladie, et, pour cela, il faudrait des observations où la nature de l'infection serait établie par inoculation de la salive à des animaux. Cette démonstration n'ayant jamais été faite, croyons-nous, nous pensons devoir rejeter les cas publiés jusqu'ici, comme n'ayant pas un caractère scientifique suffisant. Nous ne voulons pas

nier pour cela la curabilité de la maladie. Quelques observations (Raimond, Youatt, Decroix, Leblanc, Bourrel) et plusieurs faits expérimentaux démontrent que le chien peut être atteint des premiers symptômes et revenir à l'état normal; cette éventualité ne serait même pas très rare, si l'on en croit les recherches de Högyes. A l'appui de cette opinion on peut invoquer le fait suivant rapporté par Menecier : un chien inoculé devient enragé et guérit; or sa salive inoculée à d'autres animaux s'est montrée virulente, et a transmis la rage. L'homme étant plus résistant, la guérison semble possible, probable même; mais la terminaison heureuse doit être tellement exceptionnelle qu'elle ne peut guère entrer en ligne de compte.

Quelques faits publiés récemment établissent que des mordus soumis au traitement pastorien, peuvent survivre après avoir présenté un certain nombre de symptômes rabiques. M. Laveran a rapporté un cas de ce genre; M. Chantemesse a fait connaître plusieurs observations semblables : ce sont des exemples de rage fruste ou atténuée, où, le plus souvent, les manifestations morbides se sont réduites à des troubles au niveau de la cicatrice, et exceptionnellement ont pu s'accompagner de quelques phénomènes plus caractéristiques, comme la dysphagie. Malheureusement, ces faits, malgré leur intérêt incontestable, laissent toujours subsister quelque doute, l'inoculation de la salive n'ayant pas été pratiquée ou n'ayant pas déterminé d'accidents. Dans le cas de Novi et Poppi, un malade au 20e jour du traitement fut pris de fièvre avec rachialgie et parésie des membres inférieurs. On lui injecta le vaccin dans les veines et on obtint la guérison.

Laissant de côté ces faits exceptionnels, nous pouvons conclure que si l'on veut établir le pronostic de la rage, il faut simplement rechercher quelles sont les chances qu'on a d'échapper à l'infection quand on a été mordu. Inutile de revenir sur cette question qui a été longuement traitée à l'étiologie; nous avons montré l'importance du siège de la morsure, de sa profondeur, de l'âge et du sexe du sujet, de la nature de l'animal mordeur, etc.; nous avons établi aussi au bout de combien de temps, un individu mordu pouvait être considéré comme étant à l'abri de tout danger. Nous montrerons plus loin combien le pronostic se trouve modifié depuis l'usage des vaccinations pastoriennes.

***Diagnostic.*** — Les morsures des animaux non enragés déterminent parfois chez des sujets nerveux ou impressionnables des accidents fort graves qui rappellent ceux de la rage, et peuvent même entraîner la mort. Tel est le cas observé par M. Nocard et rapporté par M. Doléris : un homme est mordu par un chien qu'il croit enragé et qui ne l'était pas; il s'alite, est pris de délire intense, d'accès de fureur et succombe en 48 heures. Tout le monde se rappelle l'histoire de ce président de chambre dont parle Trousseau : léché par un chien enragé, il eut pendant 10 jours des manifestations hydrophobiques dont il finit par guérir. Nous pouvons encore ajouter à ces faits celui de Barbantini : 6 jours après avoir été mordu par son chien, qu'il croit enragé, un jeune homme est pris d'agitation, de fureur, il refuse de boire et de manger. Son état est très grave, lorsque par bonheur, on retrouve le chien, on le lui montre et tous les accidents disparaissent. Enfin, M. Raymond a rapporté l'histoire d'un vétérinaire qui, après avoir été mordu par un chien enragé, eut bientôt des crises d'hydrophobie; pour le rassurer, on substitua au chien qui l'avait mordu un

animal sain qui lui ressemblait; le stratagème réussit et les accidents disparurent.

En s'appuyant sur des cas de ce genre, plusieurs médecins avaient pensé que la rage n'existait pas, et que les accidents décrits sous ce nom dépendaient simplement de la terreur; cette opinion, soutenue par Bosquillon, Gérard, sembla trouver un appui expérimental en 1833, quand Bellanger s'inocula impunément la salive d'une personne morte de la rage. Il est évident qu'aujourd'hui une pareille théorie ne mérite plus d'être discutée, malgré les assertions de Lorinser (¹). Mais il n'est pas moins certain que le diagnostic de l'*hydrophobie nerveuse* n'est pas facile. On se basera surtout sur l'absence d'incubation; c'est peu de temps après la morsure, souvent le jour même, que les accidents éclatent; ils apparaissent le plus souvent après une émotion, par exemple quand le malade apprend que le chien qui l'a mordu était enragé. Enfin, on observe généralement des symptômes bizarres; les malades aboient, avalent des cailloux, mordent des bâtons. Le diagnostic sera confirmé par l'existence de manifestations névropathiques antérieures et souvent de stigmates d'hystérie.

Des phénomènes d'hydrophobie peuvent se montrer en dehors de toute morsure; on en a observé dans l'hystérie; on en a signalé à la suite d'une émotion, d'un refroidissement, de l'ingestion d'un verre d'eau glacée. Ces faits, dont quelques-uns se sont terminés par la mort, sont aussi d'une interprétation très délicate; on peut même se demander, dans plusieurs cas, s'il ne s'est pas agi de la rage, développée à la suite d'une inoculation qui a passé inaperçue ou est oubliée.

On a dit aussi que la rage peut reconnaître pour cause la morsure par un animal ou un homme en colère. Van Swieten parle même d'un jeune homme qui mourut de rage, pour s'être mordu le doigt. Les faits de ce genre comportent évidemment une autre interprétation, ce sont sans doute des exemples de septicémie salivaire ou de tétanos.

Le *tétanos* en effet présente, dans sa symptomatologie, plusieurs manifestations qui le rapprochent de l'infection rabique. Il en diffère pourtant par la généralisation des convulsions tétaniques, par le trismus, par l'absence d'hydrophobie; enfin il apparaît rapidement; son incubation ne se prolonge pas au delà du dixième jour après la blessure; souvent même les accidents éclatent plus tôt, dès le troisième jour.

On a pu aussi confondre la rage avec le *delirium tremens*. Dans les deux cas, l'agitation est extrême, la respiration anxieuse; dans les deux cas il existe des hallucinations et le plus souvent des hallucinations terrifiantes. Mais, dans le delirium tremens, c'est le délire qui ouvre la scène et qui domine, s'accompagnant d'hallucinations visuelles beaucoup plus marquées que dans la rage. Dans cette infection le spasme pharyngé, la difficulté respiratoire et la photophobie sont les phénomènes les plus marqués. Il faut avouer pourtant que la distinction est parfois malaisée, et, peut-être, suivant la remarque de M. Brouardel, faut-il rattacher au delirium tremens les prétendus cas de rage développés 5 et 10 ans après la morsure.

Il sera plus facile de distinguer la rage du *délire aigu* des maniaques; il faut pourtant être prévenu de l'erreur qu'on pourrait commettre quand on voit ces

(¹) Lorinser, Zwei opfer der Hundswuth. *Wiener med. Wochenschrift*, 1874.

malades, dans leurs accès de fureur, cracher à terre et serrer fortement les mâchoires si on tente de les faire manger ou boire.

Certains empoisonnements peuvent donner lieu à des manifestations capables d'égarer le diagnostic. C'est ce qu'on peut observer dans les cas d'intoxication par la belladone et, chez les animaux, dans les cas d'intoxication expérimentale par l'essence de tanaisie. Trolliet a rapporté l'histoire d'un enfant qui avait mangé du datura et fut atteint d'hydrophobie avec délire, sputation, envies de mordre.

La forme paralytique de la rage et la *maladie de Landry* présentent des symptômes assez analogues et une évolution semblable. Le diagnostic, toujours difficile, peut, dans certains cas devenir impossible. Parmi les observations publiées, plusieurs peuvent être interprétées aussi bien dans un sens que dans un autre. Le problème ne pourra parfois être résolu que par l'inoculation du bulbe.

La confusion avec l'*épilepsie* ne serait possible que pendant l'état de mal; mais nous croyons qu'il est relativement facile de faire un diagnostic.

Des *tumeurs cérébrales* ont pu amener des troubles plus ou moins analogues à ceux de la rage. Maschka cite une observation où les phénomènes étaient sous la dépendance d'un cysticerque de la base du crâne.

Nous ne parlerions pas du diagnostic avec l'*urémie*, si Rudenew et Schivardi n'avaient tenté d'assimiler la rage à cette intoxication; les symptômes sont du reste bien différents.

Il existe certaines *altérations organiques* qui peuvent déterminer du spasme pharyngé et même de l'hydrophobie : ce sont d'abord les inflammations vives du pharynx ou de l'œsophage; ce sont ensuite des inflammations thoraciques agissant probablement par excitation du pneumogastrique; telles sont la pneumonie et surtout la péricardite (*péricardite hydrophobique* de Bourceret). Il suffit d'examiner attentivement le malade pour trouver la lésion somatique à laquelle on doit rattacher les phénomènes observés. Enfin, d'après l'étude des antécédents et la marche bien différente des accès, on distinguera la rage de cette forme du paludisme qu'Alibert a décrite sous le nom de *fièvre pernicieuse hydrophobique*.

***Anatomie pathologique***. — A l'autopsie des individus morts de la rage, on constate souvent des lésions banales qui dépendent simplement des troubles morbides survenus pendant la vie; c'est ainsi que chez l'homme on rencontre fréquemment de la congestion pulmonaire, de l'emphysème, ce qu'expliquent suffisamment les phénomènes asphyxiques qui existaient chez le malade.

Autrefois, on attribuait une grande importance à la présence de corps étrangers dans l'estomac des chiens enragés; pendant les accès de fureur, ces animaux mordent et avalent tout ce qu'ils rencontrent; aussi trouve-t-on assez souvent dans leur estomac des substances qu'on n'a pas l'habitude d'y rencontrer, des morceaux de bois, de la paille, de la terre, des graviers; nous n'avons pas besoin d'insister sur le peu de valeur de ces caractères. On peut donc dire qu'il est impossible de reconnaître, par l'autopsie, qu'un individu ou un animal a succombé à la rage. La symptomatologie a beaucoup plus d'importance que l'anatomie pathologique, d'où cette conclusion pratique : ne pas abattre un chien qui a fait une morsure; l'enfermer soigneusement et l'observer; c'est le seul moyen de savoir, au bout de deux ou trois jours, si oui ou non il était enragé. On aura, du reste, déjà une présomption en tenant compte des conditions dans lesquelles la morsure a été faite. D'une façon générale, on peut affirmer qu'un chien qui mord sans provocation ou sans cause appréciable est un chien enragé.

Si l'étude anatomique ne fournit pas le moyen de reconnaître la rage, elle conduit cependant à quelques résultats intéressants au point de vue de la physiologie pathologique.

*Système nerveux.* — Les vaisseaux de l'axe cérébro-spinal et de ses enveloppes sont fréquemment injectés ; la pie-mère renferme des extravasats dans ses mailles ; il existe parfois dans les méninges de l'œdème, des apoplexies punctiformes ou des foyers en nappes, peu étendus.

Le cerveau est tantôt induré, tantôt ramolli par places, particulièrement près de la scissure de Sylvius et des gouttières olfactives. Dans la moelle, on observe de petits foyers de ramollissement occupant la substance grise ou formant des stries de dégénérescence dans la substance blanche, à la limite des cordons de Goll et de Burdach (Gamaléia). La moelle lombaire est surtout atteinte dans les cas de morsures aux membres inférieurs ; si la blessure siège aux membres supérieurs, ce sera la moelle cervicale qui sera envahie.

Les altérations microscopiques que présentent les centres nerveux sont aujourd'hui bien connues, grâce aux recherches de Meynert, Gombault, Balzer, Benedikt, Klebs, Gowers, Cheadle, Kolessnikoff, Coats, Babès, Gamaléia, Schaffer, Popoff, Germano et Campobianco, Golgi, Marinesco [1]. Les observations de tous ces auteurs sont assez concordantes ; elles démontrent que les lésions sont identiques dans les différents points de l'axe cérébro-spinal. Aussi en donnerons-nous une description d'ensemble.

Ce qui domine, c'est une altération profonde des capillaires et des petits vaisseaux. Cette altération est surtout marquée dans la substance grise de la moelle et du bulbe, et spécialement sur le plancher du quatrième ventricule, près du calamus, dans les noyaux d'origine des quatre dernières paires crâniennes. Pour le cerveau, ce sont les hémisphères qui sont envahis au niveau des gouttières olfactives et de la scissure de Sylvius.

Les capillaires sont dilatés, gorgés de sang ; ils peuvent se rompre en certains points, donnant naissance à des hémorragies microscopiques disséminées dans la moelle. Parfois ces foyers d'apoplexie sont assez volumineux, surtout dans les parties postérieures de l'axe médullaire et dans les cornes antérieures.

Les petits vaisseaux sont souvent obstrués par des thrombus hyalins, transparents, renfermant de nombreux globules rouges ; ils sont dilatés par places, surtout près des noyaux gris du bulbe, et en d'autres endroits ils sont rétrécis. Leur endothélium est gonflé ; leur tunique adventitielle est hyaline et épaissie. Les mêmes masses hyalines, qui remplissent la lumière des vaisseaux et infiltrent leurs parois, envahissent les gaines périvasculaires, qu'elles dilatent en certains points, de façon à leur donner un aspect moniliforme ; mélangées à de nombreux leucocytes et à quelques hématies, elles compriment plus ou moins le vaisseau, pouvant effacer sa lumière ou du moins rétrécir fortement son calibre. Cette matière hyaline se présente sous l'aspect de dépôts opaques, réfringents, homogènes, d'un bleu cendré ; Balzer et Benedikt la disent formée de leucocytes

[1] Balzer, Lésions cérébrales et bulbaires dans la rage. *Soc. anatomique*, 1875. — Kolessnikoff, Pathol. Veranderungen im Nervensystem bei der Wuthkrankheit. *Centralb. f. d. med. Wiss.*, 1875. — Die Lœsionen der Gehirns und Ruckenmarks bei Lyssa. *Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, 1881. — Gowers, The pathological anat. of Hydrophobia. *Path. transact.*, 1877. — Schaffer, Nouvelle contribution à la pathologie et à l'histo-pathologie de la rage humaine. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889. — Marinesco, Pathologie générale de la cellule nerveuse. *Presse médicale*, 1897.

plus ou moins altérés; d'autres auteurs, s'appuyant sur sa résistance aux alcalis et aux acides, la rapprochent de la substance amyloïde. Du reste on peut rencontrer aussi de la matière amyloïde ou des dépôts de matière grasse (Weller).

Les leucocytes qui sont très abondants dans les gaines périvasculaires, où ils sont mélangés à la substance hyaline, sortent de ces gaines et s'accumulent sous forme de traînées ou d'abcès miliaires. Par places, il existe de petits foyers de désintégration; les vaisseaux, oblitérés par de la fibrine, sont entourés de masses hyaloïdes et de pigment.

Les cellules nerveuses sont altérées, particulièrement au niveau des noyaux bulbaires et des cornes antérieures de la moelle. Elles sont entourées de leucocytes qui peuvent pénétrer dans leur protoplasma et y déterminer des dentelures ; en quelques points elles disparaissent et sont remplacées par des amas d'éléments embryonnaires ou par une hypertrophie et une hyperplasie du tissu névroglique dont les petits corpuscules deviennent plus visibles que normalement (Germano et Campobianco). Celles qui persistent ont des contours incertains et présentent dans leur intérieur des altérations très variées. Elles sont tantôt granuleuses, tantôt gonflées ou vacuolaires, tantôt enfin elles subissent la transformation pigmentaire. La lésion peut se localiser autour du noyau, sous forme de granulations ou de vacuoles; ailleurs tout le protoplasma est envahi et devient granuleux (dissolution granuleuse du protoplasma) ou homogène et hyalin; enfin il peut paraître constitué par des fibrilles qui lui donnent un aspect poreux.

Marinesco qui a étudié, par les méthodes nouvelles, la moelle de lapins ayant succombé douze jours après l'inoculation, a constaté que les lésions débutent à la périphérie des cellules où il se fait une chromatolyse spéciale. Dans plusieurs cellules, les éléments chromatophyles sont accumulés autour du noyau qui se colore vivement.

La substance blanche de la moelle peut être également altérée, comme l'avait déjà reconnu Meynert. La myéline est tuméfiée ; par places, elle disparaît ainsi que le cylindraxe. Dans d'autres cas, Schaffer a vu les cylindraxes hypertrophiés, granuleux, entourés d'une gaine vivement colorée. Signalons encore les hémorragies des cordons blancs, l'hypertrophie du réticulum des cordons postérieurs, les amas de leucocytes dans le canal central.

Les autres parties du système nerveux ne sont pas épargnées; au niveau de racines, on trouve des altérations semblables à celles des cordons blancs de la moelle.

Golgi a décrit avec soin les lésions cellulaires du cervelet et des ganglions intervertébraux.

Pour les nerfs périphériques, les altérations portent d'une part sur les filets qui proviennent des points mordus, comme l'avait déjà noté Wagner et, d'autre part, sur les nerfs dont l'irritation semble jouer un grand rôle dans l'évolution symptomatique, le pneumogastrique, le phrénique et le grand sympathique.

Ces nerfs sont hyperhémiés, épaissis, souvent parsemés d'ecchymoses ; au microscope, on trouve la myéline fragmentée; le cylindraxe est hypertrophié, ou a disparu par places; le nerf est infiltré de cellules rondes et parfois, comme l'a vu Kolessnikoff, il renferme des masses hyalines ou des dépôts pigmentaires. Dans un cas de MM. Polaillon et Nepveu [1], où la morsure siégeait à la face, on trouva dans le ganglion de Gasser des leucocytes, qui avaient comprimé et déformé les cellules nerveuses.

[1] Nepveu, Un cas de rage. *Soc. de biologie*, 1872.

Comme autres altérations se rattachant au système nerveux, nous signalerons, d'après Botkin, une infiltration d'éléments ronds autour des cellules nerveuses du cœur et la transformation granuleuse de celles-ci. Enfin Samson et Clippingdale ont constaté l'hyperhémie de la rétine avec dilatation des artères, et Falchi a observé, chez le lapin, de l'œdème au niveau de la papille et une dégénérescence des cellules rétiniennes.

*Glandes salivaires.* — Après le système nerveux, ce sont les *glandes salivaires* qui sont le plus constamment atteintes, au moins les sous-maxillaires et les sub-linguales, car les parotides sont peu altérées, souvent même elles sont saines. Ces glandes sont fortement congestionnées; dans un cas de Heschl, leur injection était telle qu'elles étaient devenues violettes. Au microscope, on trouve les capillaires sanguins remplis de sang; de nombreuses cellules rondes s'accumulent autour des vaisseaux, des conduits salivaires et des nerfs; le tissu conjonctif est œdématié; les cellules épithéliales des culs-de-sac glandulaires sont troubles et granuleuses. Sur quelques points les leucocytes se groupent de façon à former de petits foyers d'aspect purulent. Klebs signale encore une accumulation de corpuscules granuleux et réfringents qui, d'après lui, pourraient bien représenter l'agent virulent de l'infection.

Boucher de la Ville Jossy a trouvé dans les canaux, des cellules globuleuses de coloration verte, sur la nature desquelles on n'est guère édifié.

Les *voies digestives* sont peu altérées, en dehors des lysses qui sont peut-être constituées par des érosions accidentelles ou des accumulations de liquide dans des canaux glandulaires obstrués; nous y avons suffisamment insisté plus haut. Nous signalerons encore les inflammations simples ou couenneuses du pharynx, les hémorragies punctiformes de la muqueuse gastrique (Cheadle), la congestion de la rate et du foie et même la dégénérescence graisseuse de ce dernier.

Les *bronches* sont souvent congestionnées et remplies de mucosités. Ces altérations surviennent probablement du fait de l'asphyxie terminale; car pendant la vie on ne note rien à l'auscultation et on ne trouve pas ces lésions chez les chiens abattus. C'est à la même cause qu'il faut rattacher l'emphysème interlobulaire et sous-pleural. Dans quelques cas enfin, on a pu constater des foyers d'apoplexie pulmonaire, comparables aux autres hémorragies viscérales que nous avons déjà signalées.

D'après Rudneff, on observerait toujours chez le chien une *néphrite* parenchymateuse diffuse. Cette lésion se retrouve également chez l'homme, où elle peut coexister avec de petits foyers de leucocytes. Mais ces altérations sont loin d'être constantes.

Enfin on a pu rencontrer d'autres lésions, telles que des adénites généralisées (Klebs), des hémorragies myocarditiques.

Kolessnikoff signale encore une inflammation de la *muqueuse utérine* chez deux chiennes pleines. Le même observateur a trouvé chez le *fœtus* des altérations au niveau du foie, du poumon, de la rate et de l'intestin.

Le *sang* présente les caractères qu'on observe habituellement dans les maladies infectieuses; il est diffluent et foncé. Dans les dernières heures de la vie, on constate une augmentation des leucocytes. La seule analyse chimique que nous possédions, celle de Ragsky, remonte à 1845. On y trouve 769,6

d'eau, 4,8 de fibrine, 155 d'hémoglobine, 80,2 d'albumine et 12,4 de matières extractives; le sérum représentant 755 pour 1000 et le caillot 292.

**Bactériologie.** — Si la nature infectieuse de la rage ne fait de doute pour personne, l'agent spécifique de cette maladie est encore inconnu.

Hallier avait signalé dans le sang un micrococque qui, par la culture, devint un champignon auquel il donna le nom de *lyssophyton*. Polli trouva des infusoires dans la bave. M. Bouchard, M. Roux, décrivirent dans le bulbe des granulations, plus ou moins semblables à des micrococques. C'étaient des éléments punctiformes extrêmement petits : leur aspect serait assez caractéristique pour faire reconnaître si le bulbe provient d'un animal enragé. M. Gibier fit une observation analogue. En examinant des coupes Rivolta constata, au niveau de la moelle et du bulbe, des granulations rondes et ovales, parfois réunies en chaînettes; les mêmes éléments se retrouvent, mais en moindre abondance, au niveau des hémisphères cérébraux; on en rencontre aussi dans l'épithélium des parotides et dans les cellules du foie. Dowsdewel a trouvé autour des vaisseaux bulbo-médullaires des amas de micrococques difficiles à colorer.

Diverses tentatives ont été faites pour isoler et cultiver l'agent pathogène. M. Galtier, en 1880, décela un petit bacille mobile, aérobie, qui se cultive facilement dans le bouillon et liquéfie la gélatine. En 1885, H. Fol[1] découvrit, dans les coupes, des groupes de granulations occupant les lacunes de la névroglie ou siégeant entre les cylindraxes et leurs gaines; ces grains ont $0^{\mu},2$; ils sont disposés sans ordre, parfois en huit de chiffre. Fol a pu les cultiver et pense avoir réussi à reproduire, dans quelques cas, une rage remarquable par la longue durée de son incubation.

Babès, qui a cherché aussi le microbe de la rage, a trouvé des micrococques dont les cultures auraient parfois reproduit la maladie; il a observé encore des chaînettes, des bacilles courbes et des éléments ovalaires.

Motte et Protopopow, avec le bulbe d'un loup, obtinrent des cultures d'un microbe en bâtonnets courts, dont l'inoculation fut suivie de manifestations paralytiques.

Signalons encore les recherches de Bruschettini qui a isolé un bacille spécial, celles de Memmo qui a trouvé une levure, et enfin les constatations de Grigorjew[2] qui a décrit des protozoaires.

Tous ces résultats disparates et incomplets montrent que l'agent de la rage n'est probablement pas facile à cultiver; peut-être s'agit-il d'un parasite différent des microbes. En tout cas, on peut rapprocher sous ce rapport la rage des fièvres éruptives; il est bien curieux de constater que ce sont justement les maladies les plus contagieuses dont nous n'avons pu ni cultiver, ni même découvrir l'agent pathogène.

***Traitement.*** — Lorsqu'un individu a été mordu par un chien enragé, on devra agir comme dans tous les cas où existe une plaie contaminée par un virus; conseiller au malade de sucer la région atteinte, exprimer aussi fortement que possible le sang, laver la plaie avec les liquides qu'on peut avoir

(1) H. Fol, Sur un microbe dont la présence paraît liée à la virulence rabique. *Comptes rendus*, 1885.

(2) Grigorjew, Zur Frage über die Natur der Parasiten bei Lyssa. *Centralb. fur Baktériologie*, Bd. XXII, 1897.

sous la main. Ce traitement est en quelque sorte un traitement d'attente; pendant qu'on l'applique, on aura envoyé chercher de quoi cautériser la morsure; il ne faut pas craindre d'employer les caustiques les plus violents : l'ammoniaque par exemple est insuffisante; on devra se servir des acides sulfurique ou nitrique et surtout du beurre d'antimoine. Le cautère actuel semble de beaucoup préférable. Aujourd'hui on emploie le thermo-cautère; mais si l'on ne peut s'en procurer, il ne faut pas attendre, car une des garanties du succès est de cautériser le plus tôt possible. On devra donc faire rougir n'importe quel instrument de fer; si la plaie est anfractueuse, on peut débrider et promener profondément l'instrument rougi sans craindre d'empiéter sur les tissus sains. Autrefois la cautérisation était la seule chance de salut offerte au blessé et il faut avouer qu'elle réussissait souvent à le préserver. Dans la statistique de M. Proust, nous voyons que sur 117 mordus, non cautérisés, il y eut 96 morts, soit une proportion de 82 pour 100; au contraire sur 249 qui furent cautérisés, il n'y eut que 89 décès, c'est-à-dire 35,7 pour 100. Mais, pour qu'elle puisse avoir chance de réussir, il faut que la cautérisation soit faite immédiatement.

Aujourd'hui que la rage est combattue par la vaccination après morsure, la cautérisation peut sembler inutile; il n'en est rien. Elle devra toujours être employée, car il n'est pas indifférent, au point de vue de l'issue du traitement, qu'il y ait une forte ou une faible quantité de virus dans la plaie.

Dans les cas où un individu a reçu des matières rabiques sur les téguments ou sur une muqueuse saine, il n'y a évidemment pas lieu de recourir à cautérisation. Il faudra laver la partie atteinte avec une solution antiseptique. M. Galtier emploie, dans son laboratoire, de l'eau saturée d'iode; ce liquide est bien supporté, même quand on l'applique sur la muqueuse oculaire.

Après cette première intervention, les anciens médecins ont conseillé divers traitements, dans le but de prévenir le développement de la rage. Les purgatifs, les sialagogues, les diurétiques ont été préconisés; les préparations mercurielles ont eu une certaine vogue et, plus récemment, on a tenté, par quelques faits expérimentaux, d'établir la valeur de l'essence de tanaisie.

Quand la rage est confirmée, il faut avouer que la médecine est complètement impuissante; aussi a-t-on multiplié les drogues, et il serait presque impossible de dresser la liste des préparations plus ou moins bizarres dont on a vanté les effets. La fève de Calabar, l'acide prussique, le venin de vipère, le curare, le *xanthium spinosum*, ont été tour à tour préconisés, mais n'ont pas résisté à un examen attentif. Tout ce qu'on peut faire, c'est de soulager le malheureux patient. On l'isolera dans une chambre chaude, à l'abri du bruit, de la lumière, des odeurs et surtout des courants d'air.

Les sédatifs devront être employés à dose très forte : la morphine, en injection sous-cutanée, dont on donnera jusqu'à 6 et 10 centigrammes; l'hydrate de chloral, qui pourra être administré en lavements : comme dans les cas de tétanos, on prescrira 10 à 12 grammes par jour. Les bromures, l'acide cyanhydrique, la pilocarpine pourront aussi être utilisés. Le nitrite d'amyle rend service, surtout quand la déglutition est impossible. Enfin, dans quelques cas, sous l'influence de la galvanisation appliquée sur le rachis, les accès ont diminué et il est survenu un calme complet.

Signalons encore les injections d'eau dans les veines. Magendie aurait réussi, par ce procédé, à guérir un malade. Mais une tentative récente de Reclus n'a été suivie d'aucun effet.

[G.-H. ROGER.]

Devant des résultats si peu encourageants, on s'est efforcé d'éviter le développement de la rage en édictant des mesures sévères contre les animaux qui peuvent la communiquer.

La quantité considérable de chiens qui cohabitent avec l'homme constitue un danger permanent. Aussi a-t-on essayé d'en restreindre le nombre en détruisant les animaux errants et en taxant les autres d'un impôt assez fort. Ces deux mesures sont excellentes; nul doute que, si elles étaient sérieusement appliquées, on ne vît diminuer rapidement le nombre des cas. Ce sont les chiens errants qui propagent le mal, et leur abatage s'impose comme un moyen prophylactique indispensable. On doit sacrifier aussi les animaux qui ont été mordus ou roulés par des chiens atteints ou suspects de rage; cette mesure, rigoureuse sans doute, est absolument nécessaire. Nous ne nous arrêterons pas à discuter les autres moyens dont l'efficacité est moins certaine, comme le port de la muselière; nous rappellerons pour mémoire, qu'à un moment on avait pensé supprimer la rage en usant les canines des chiens ou en les soumettant à la castration.

En Allemagne où les mesures de police sont appliquées avec rigueur, le nombre des cas de rage a diminué d'une façon étonnante : c'est ainsi qu'en 1888, sur une population de 49 millions, il n'y eut que 4 décès; la même année, rien qu'à Paris, 19 personnes succombèrent à la maladie.

Aujourd'hui une question d'une importance capitale est née avec les travaux de Pasteur. Nous voulons parler de la vaccination après morsure.

**Vaccination.** — La première tentative de *vaccination* est due à M. Galtier, qui, dans une note présentée à l'Institut, le 25 janvier 1881, annonça que l'injection de salive rabique dans les veines du mouton ne donne pas la rage, mais confère l'immunité. Ce résultat, confirmé le 1er août 1881, dans un travail où l'auteur annonçait avoir vacciné 9 moutons et 1 chèvre, avait un intérêt considérable; malheureusement la méthode n'était pas suffisante pour entrer dans la pratique. L'inoculation de la salive était un moyen infidèle et dangereux; l'injection intraveineuse, qui réussit si bien chez les ruminants, entraîne le plus souvent la mort quand on l'applique à d'autres animaux et particulièrement au chien.

Dès leur première note, en 1881, Pasteur, Chamberland, Roux et Thuillier faisaient connaître une méthode qui supprimait tout ce que l'inoculation de la salive avait d'aléatoire : c'était l'emploi du bulbe rabique dont on injectait une émulsion sous la dure-mère. Or, en 1882, Pasteur et ses collaborateurs annonçaient que, sur 3 chiens inoculés, 2 périrent et 1 survécut après avoir été malade; cet animal était devenu réfractaire; réinoculé à deux reprises, par trépanation, il n'a pu devenir enragé. Ainsi, « presque à l'origine de ses recherches, Pasteur, méditant sur chacune de ses expériences, en surprend une qui réalise la vaccination » (Grancher).

Depuis cette époque, Pasteur a vu plusieurs chiens inoculés avec de la matière virulente résister à l'expérience et devenir réfractaires : il a même remarqué que de fortes doses de virus rabique, injectées sous la peau, donnent moins souvent la rage et plus souvent l'immunité que des doses moyennes. Ce résultat, qui présente un grand intérêt au point de vue de la physiologie pathologique, a été confirmé par divers expérimentateurs et notamment par Bardach.

Mais, dans ces conditions, la vaccination n'apparaît que comme un fait excep-

tionnel; il fallait donc préparer un virus incapable de tuer le chien, mais suffisant à augmenter sa résistance et à le rendre réfractaire à des agents de plus en plus énergiques. Cette atténuation de la virulence, Pasteur l'obtint en transportant la rage du chien au singe; au fur et à mesure qu'on fait des passages sur cet animal, l'activité s'affaiblit, ce dont on juge par l'augmentation du temps d'incubation. Si du singe on reporte le virus au lapin, on le voit s'exalter; la période d'incubation diminue progressivement jusqu'au moment où elle arrive à un minimum qu'elle ne peut dépasser. Ce délai minimum d'incubation obtenu aux environs du centième passage est invariable, il atteint 6 ou 7 jours. On dit dès lors que le virus est *fixe*.

Ainsi en partant du singe et en passant par le lapin, on peut préparer une série de virus à activité progressivement croissante. Si on inocule sous la peau d'un chien des moelles de lapin de plus en plus virulentes, en commençant par celles qui le sont le moins, on ne détermine aucun accident, mais on confère au chien l'immunité contre le virus le plus virulent introduit par trépanation. Ce résultat, basé sur 23 expériences, fut annoncé à l'Institut le 19 mai 1884 et confirmé par les recherches poursuivies sur 42 inoculés et 42 témoins, devant une commission composée de Béclard, Bouley, Bert, Vulpian et Villemin; aucun des animaux vaccinés ne succomba, tandis que la plupart des témoins périrent, quand on les fit mordre par des chiens enragés.

La découverte était donc achevée, mais la méthode n'était pas pratique; il fallait supprimer le passage au singe et atténuer le virus sans se servir de cet animal. Ce nouveau problème, Pasteur, Chamberland et Roux l'ont encore résolu. Ils ont pris des moelles de lapins morts du virus fixe (ou virus de passage) et ils ont constaté que ces moelles perdent leur virulence quand on les soumet à la dessiccation. Pour obtenir ce résultat, on détache ces moelles, avec la plus rigoureuse aseptie; on les suspend dans un flacon fermé à l'ouate, dont le fond contient des fragments de potasse. A partir du 13e ou du 14e jour, la moelle a perdu sa virulence; elle est d'autant plus active que la dessiccation a duré moins longtemps. C'est avec des moelles ainsi préparées que Pasteur annonça, en 1885, qu'il avait rendu 50 chiens réfractaires aux inoculations pratiquées sous la peau et même sous la dure-mère.

Devant les résultats qu'avait donnés cette mémorable expérience, on pouvait essayer d'appliquer à l'homme la méthode nouvelle. L'occasion se présenta bientôt. Tout le monde se rappelle que cette première tentative fut faite sur le jeune Joseph Meister, mordu le 4 juillet 1885. Après avoir pris conseil des professeurs Vulpian et Grancher, Pasteur entreprit son mode de traitement sur cet enfant que le nombre et la profondeur des morsures semblaient vouer à une mort certaine. On sait que le résultat dépassa les espérances, le malade guérit et aujourd'hui, treize ans après l'inoculation, il se trouve en parfaite santé.

A partir de ce premier cas, dont la relation fut communiquée au mois d'octobre 1885, d'innombrables personnes ont afflué de toutes les parties du monde, au laboratoire de Pasteur. Le nombre des individus traités à Paris dépasse actuellement 8000; il atteint 15000 si l'on ajoute ceux qui ont subi, dans les Instituts étrangers, les inoculations antirabiques.

Pasteur avait d'abord employé une méthode simple qui consistait à injecter sous la peau des moelles du 14e jour, puis successivement les moelles du 13e, du 12e, jusqu'aux moelles du 5e jour; chaque moelle était injectée une fois; le traitement durait donc 10 jours. Cette méthode était insuffisante pour les cas

graves; aussi Pasteur l'a-t-il abandonnée pour la méthode dite intensive, qui consiste dans la répétition des inoculations, dans les vaccinations plus rapides, et dans l'administration de moelles virulentes. Le traitement est modifié suivant la gravité et surtout le siège des morsures.

Dans tous les cas, voici comment on procède : on prend un fragment de moelle long de 5 millimètres environ, on le broie dans 1 centimètre cube de bouillon et on l'injecte sous la peau au niveau de la région hypochondriaque. L'injection est un peu douloureuse, mais elle ne détermine aucun accident notable, sauf dans les deux derniers jours, où la piqûre est le siège d'une petite plaque érythémateuse et de démangeaisons. On commence par employer des moelles de 14 à 15 jours, puis progressivement on arrive aux moelles de 5 jours, dont la virulence est sensiblement la même que celle des moelles fraîches. La quantité injectée peut atteindre 5 centimètres cubes, pour les moelles peu actives, celles du 14ᵉ au 7ᵉ jour; on ne dépasse pas 2 centimètres cubes avec les moelles ayant moins de 7 jours. Dans les cas graves, il faut agir vite; aussi commence-t-on par faire quatre injections par jour. Le 1ᵉʳ jour, on donne les moelles des 14ᵉ et 15ᵉ jours, par 2 piqûres, une à chaque flanc; le soir du même jour, les moelles des 12ᵉ et 11ᵉ. Le lendemain on emploie les moelles du 10ᵉ au 7ᵉ jour. Le 3ᵉ jour du traitement on fait 2 injections de moelle du 6ᵉ jour. Puis on ne fait plus qu'une injection par jour avec les moelles plus virulentes. Arrivé aux moelles du 3ᵉ jour, on recommence une nouvelle série, en partant des moelles du 5ᵉ jour, puis une 3ᵉ et même une 4ᵉ série. Parfois, à la fin du traitement, le malade se plaint de douleurs au niveau de la cicatrice; en pareil cas, on recommence une nouvelle vaccination par la méthode intensive, et l'on voit souvent les symptômes disparaître. On conçoit donc que la vaccination ne doit pas être appliquée de la même façon à tous les malades; mais nous ne pouvons entrer dans les détails du traitement, qui varie suivant chaque cas, et dont la durée se trouve comprise entre 15 et 22 jours.

La méthode de Pasteur est aujourd'hui appliquée dans un grand nombre de pays ; elle a subi parfois des modifications plus ou moins importantes. C'est ainsi que, dans les régions où les lapins sont plus petits que les nôtres, les moelles se dessèchent rapidement et perdent plus vite leur virulence; on peut, dès la première séance, injecter des moelles de 10 et 8 jours, comme le font Babès à Bucarest et Bujwid à Varsovie. Ce dernier expérimentateur donne en 4 jours la série des moelles de 12 à 5 jours et répète 5 fois la même série. Bardach et Gamaléia, dans les cas désespérés, ont employé 5 jours de suite et chaque jour, la série entière des virus jusqu'aux moelles d'un jour.

Nous ne croyons pas devoir indiquer toutes les modifications du traitement Pasteur; nous signalerons seulement la tentative de Ferran qui n'a pas craint de se servir du virus non atténué. Si sa méthode lui a donné de bons résultats, elle semble avoir amené des accidents à Milan, entre les mains de Bareggi.

On a pu aussi, au moins chez les animaux, arriver à conférer l'immunité contre la rage, par d'autres procédés. Nous avons déjà signalé les expériences de M. Galtier. Dans ces derniers temps, MM. Nocard et Roux ont repris la méthode des injections intraveineuses en substituant à la salive un virus plus sûr fourni par une émulsion du bulbe. Ils ont pu ainsi vacciner les moutons, et même en sauver plusieurs auxquels 24 heures auparavant, ils avaient inoculé dans l'œil du virus de la rage des rues. Chez le chien, l'injection intraveineuse peut aussi

conférer l'immunité, à la condition d'employer tout d'abord un virus faible et d'introduire des matières de plus en plus actives (Protopopoff).

Enfin on a pu vacciner les animaux soit avec des virus dilués (Bardach), soit avec des virus atténués par la chaleur (Babès).

Les faits dont nous venons de résumer l'histoire démontrent que le virus rabique, lorsqu'il a été rendu inoffensif par un des procédés que nous avons fait connaître, peut conférer l'immunité. On s'est demandé par quel mécanisme cet effet était obtenu. Étant donnés les résultats observés dans d'autres maladies infectieuses, on a recherché si la vaccination antirabique ne dépendait pas de substances solubles élaborées par l'agent de la rage. M. Bouchard a tenté de vacciner au moyen de moelles broyées dans de l'eau et filtrées sur une bougie de porcelaine; le liquide obtenu n'a pas conféré l'immunité contre l'inoculation pratiquée plus tard sous la dure-mère. Ce résultat négatif a été confirmé par de Blasi et Travali; mais ces auteurs ont réussi, par le même procédé, à rendre les animaux réfractaires aux inoculations intranerveuses. Babès et Lepp ont pu également conférer une certaine immunité en injectant de la substance cérébrale stérilisée par un chauffage à 80°.

Pasteur pensait que son procédé n'atténue pas le virus, mais en diminue la quantité. Un lapin auquel on injecte ce prétendu virus atténué succombe en 30 jours et son bulbe, inoculé à un deuxième lapin, le tue, comme le virus fixe, en 7 jours. La dessiccation détruirait plus rapidement le virus que le vaccin, de sorte que les moelles perdent plus vite leurs propriétés nocives tout en conservant longtemps leurs propriétés vaccinantes.

L'atténuation des moelles attribuée par Protopopoff et par de Blasi et Russo-Travali à l'action de la chaleur, semble dépendre d'un phénomène d'oxydation que la chaleur met en jeu. C'est ainsi que Zagari a vu les moelles, placées dans de l'air sec, rester virulentes pendant 10 jours à 20°, pendant 66 heures seulement à 35°. La virulence se perd plus rapidement dans l'oxygène[1]; elle se conserve plus longtemps dans le vide et surtout dans l'acide carbonique; si elle disparaît dans ces conditions, c'est que la moelle, pendant qu'on l'a enlevée, a retenu une certaine quantité d'oxygène qui a servi aux phénomènes ultérieurs d'oxydation.

L'immunité conférée par la méthode pastorienne semble assez durable; chez le chien, elle persiste 2 ans. Elle peut même se transmettre par hérédité : c'est du moins ce que prouve un fait fort intéressant publié par Högyes : sur 4 petits issus d'un couple réfractaire et inoculés dans l'œil à l'âge de 5 mois, 1 mourut, 2 succombèrent après une incubation fort longue, le quatrième survécut et résista même à deux inoculations ultérieures.

Tel est l'ensemble des faits qu'on peut citer en faveur de la méthode de Pasteur; ils établissent que l'on est capable d'atténuer ou plutôt de modifier le virus rabique et que ce virus modifié rend les animaux réfractaires à la rage et permet à l'homme mordu de résister à l'infection.

Une pareille découverte ne pouvait passer sans soulever de critiques; on se rappelle les retentissantes discussions qui eurent lieu à l'Académie de médecine; nous ne croyons pas devoir y insister; leur relation peut intéresser l'historien, mais elle ne présente guère d'importance au point de vue scientifique. L'utilité du traitement est démontrée par les résultats que nous rapportons plus loin; l'innocuité de la méthode est prouvée par la survie des milliers de

[1] ZAGARI, Sul meccanismo dell' attenuazione del virus rabico. *Giornale internation. delle Scienze mediche*, 1890.

personnes qui ont subi la vaccination antirabique. On a dit que les inoculations avaient fait développer une nouvelle forme de rage, la rage paralytique ; il suffit de se reporter à la description symptomatique que nous avons donnée pour voir que cette prétendue rage de laboratoire était connue au XVIII[e] siècle. Enfin si l'on inocule à un lapin le bulbe d'un individu qui a succombé après ou pendant le traitement, on voit que, chez cet animal, les accidents éclatent après une incubation variable et souvent fort longue, tandis que, s'il s'était agi du virus fixe, l'incubation serait restée dans sa limite immuable de 7 jours.

On a fait d'autres objections qui semblent reposer sur des faits expérimentaux. Mais ces faits ne supportent pas la discussion ; c'est avec une véritable stupéfaction que l'on voit soutenir que la rage n'existe pas et que les mêmes manifestations apparaissent à la suite de l'inoculation de moelle saine (Abrera) ou d'une substance quelconque (Spitzka) sous la dure-mère. Seules les recherches de V. Frisch [1] méritent d'être citées ; cet auteur opéra autrement que Pasteur ; il voulut préserver des chiens après les avoir inoculés par trépanation. S'il ne réussit pas, c'est qu'il employait des lapins de petite taille, dont la moelle perd rapidement ses propriétés vaccinales. En se servant de vaccins plus actifs et d'une méthode plus rapide, Bardach est arrivé à sauver les animaux, même après les avoir inoculés sous la dure-mère.

Toutes les objections peuvent donc être facilement écartées : le vaccin pastorien, quand il est manié convenablement, n'est pas dangereux ; il peut préserver les animaux, même après inoculation, par la méthode la plus sûre ; pour juger de sa valeur dans le traitement de l'homme, il nous faut comparer les statistiques publiées avant et après l'avènement de la méthode.

**Résultats des vaccinations.** — On se rappelle qu'en s'appuyant sur les relevés de Leblanc, on peut admettre que 16 pour 100 des morsures sont suivies de mort. Prenons ce chiffre qui paraît exact et comparons-le à la mortalité après le traitement. A l'exemple de M. Perdrix, nous donnerons les résultats obtenus du 1[er] novembre 1885 au 31 décembre 1889, en divisant les cas funestes en deux groupes : dans le premier nous faisons figurer la statistique complète, dans le deuxième nous supprimons les personnes mortes de la rage pendant le traitement ou dans les 15 jours qui ont suivi la dernière inoculation. Dans ce cas la vaccination n'a pas eu le temps de déterminer dans l'organisme les modifications qui le rendent réfractaire.

| ANNÉES | STATISTIQUE COMPLÈTE | | | STATISTIQUE MODIFIÉE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | NOMBRE de personnes traitées | MORTALITÉ | RAPPORT pour cent | NOMBRE de personnes traitées | MORTALITÉ | RAPPORT pour cent |
| 1886. . . . . | 2682 | 36 | 1,34 | 2671 | 25 | 0,94 |
| 1887. . . . . | 1778 | 21 | 1,18 | 1770 | 13 | 0,73 |
| 1888. . . . . | 1625 | 12 | 0,74 | 1622 | 9 | 0,55 |
| 1889. . . . . | 1834 | 10 | 0,50 | 1830 | 7 | 0,38 |
| TOTAL. . . | 7919 | 79 | 1,00 | 7893 | 54 | 0,68 |

(1) FRISCH, Die Behandl. der Wuthkrankheiten. Wien, 1887.

Quel que soit le chiffre qu'on adopte, on voit que la mortalité atteint à peine 1 pour 100. Ce résultat se passe de commentaires. Mais le tableau ci-dessus a encore un autre intérêt, il montre que la mortalité va constamment en s'abaissant, à mesure que se perfectionne la méthode; de 1,54 elle tombe à 0,50, c'est-à-dire que, dans ce dernier cas, elle est 32 fois moins considérable qu'avant le traitement.

Enfin, si l'on étudie la mortalité suivant le siège des morsures, on voit qu'elle n'atteint pas 2,25 pour 100, quand la plaie a été faite au niveau de la tête; elle tombe à 0,66 pour 100 dans les cas de morsures des mains et à 0,32 pour celles des membres et du tronc.

Les résultats obtenus les années suivantes ne sont pas moins favorables, comme le démontrent les chiffres suivants.

| ANNÉES | PERSONNES traitées | MORT (Statistique modifiée) | MORTALITÉ pour cent |
|---|---|---|---|
| 1890 | 1540 | 5 | 0,32 |
| 1891 | 1559 | 4 | 0,25 |
| 1892 | 1790 | 4 | 0,22 |
| 1893 | 1648 | 6 | 0,36 |
| 1894 | 1387 | 7 | 0,50 |
| 1895 | 1520 | 5 | 0,33 |
| 1896 | 1308 | 4 | 0,30 |
| 1897 | 1519 | 6 | 0,39 |

A l'étranger, un grand nombre de laboratoires ont été fondés pour l'application du traitement pastorien. Les succès ont été aussi nombreux qu'en France. Il est inutile, croyons-nous, de rapporter toutes les statistiques publiées. Mais les observations faites dans certaines régions ont eu l'avantage de confirmer l'efficacité du traitement en montrant ses effets dans les cas de morsures produites par des loups. La mortalité, qui dépassait autrefois 62 pour 100, a diminué dans des proportions extraordinaires. A Charkow, Wyssokowicz n'a perdu que 5 personnes sur 17, ce qui fait une proportion de 29 pour 100; or parmi les morts figurent trois individus dont le traitement ne fut commencé que 20 jours après l'accident; chez un quatrième il n'y avait pas moins de 40 morsures au niveau des mains. Babès rapporte le cas suivant, qui nous paraît aussi démonstratif qu'une expérience de laboratoire : un loup enragé mord 30 animaux et 13 hommes; les animaux meurent tous; parmi les hommes, un seul ne se fait pas traiter et succombe; les 12 autres suivent le traitement, 11 survivent.

Nous croyons donc la question jugée d'une façon définitive. Si, pour notre part, nous n'accordons pas en général une grande valeur aux statistiques, nous devons avouer que, dans le cas actuel, les chiffres sont tellement nombreux et les différences tellement considérables que le doute ne semble pas permis.

Aussi pouvons-nous répéter avec M. Bouchard : « Quand on a été mordu par un chien enragé, on a une chance de mourir sur six; quand, mordu, on se fait inoculer, on n'a pas une chance de mourir sur 100. Aussi voici ma conclusion définitive : Je ne me ferais pas vacciner en vue d'une morsure possible, mais je n'hésiterais pas à me faire inoculer après morsure. »

[*G.-H. ROGER.*]

Une dernière question se pose. La rage une fois déclarée peut-elle être combattue par la méthode pastorienne?

Certains faits ont été rapportés, qui semblent entraîner une réponse affirmative. Telle est l'observation de Nivi et Poppi, qui virent disparaître les manifestations rabiques en injectant le vaccin dans les veines. Zagari objecte que le malade avait été mordu à la jambe et qu'il était déjà en traitement depuis vingt jours, le cas n'est donc pas probant. Reprenant la question sur les animaux, Zagari n'a jamais pu sauver les chiens qu'il traitait après apparition des premiers phénomènes rabiques. Des tentatives faites sur 4 hommes atteints de la rage n'eurent pas plus de succès.

Peut-être arrivera-t-on à de meilleurs résultats par une autre méthode, nous voulons parler de la sérothérapie.

**Sérothérapie.** — C'est à Babès que revient le mérite, au lendemain de la découverte de Richet et Héricourt, d'avoir poursuivi une série de recherches sur la sérothérapie antirabique [1]. Bientôt la question était reprise par Tizzoni, Schwarz, Centanni [2], qui apportaient dans le débat des données intéressantes.

Dans leurs premières expériences, Babès et Lepp ont reconnu qu'un chien, après avoir reçu, pendant 6 jours de suite, 5 centimètres cubes de sang d'un chien vacciné, est devenu réfractaire à l'inoculation rabique; le résultat est semblable chez le lapin. Ayant soumis quatre chiens à des morsures rabiques, les auteurs en gardèrent deux comme témoins; ceux-ci succombèrent en 16 et 28 jours; les deux autres reçurent, pendant 7 jours, du sang de vacciné; l'un mourut tardivement, l'autre résista. Cette action favorable du sang dépend probablement d'un pouvoir qu'on peut mettre en évidence en dehors de l'organisme; Babès et Cerchez, Tizzoni et Schwarz ont établi, en effet, que du sang ou du sérum d'un chien vacciné laissé, pendant plusieurs heures, en contact avec du virus rabique, lui fait perdre ses propriétés pathogènes. Cette action semble due à une globuline, qui est soluble dans la glycérine, précipite par le sulfate de magnésie et par l'alcool, et ne traverse pas la membrane du dialyseur (Tizzoni et Schwarz).

En se servant d'animaux fortement immunisés, on peut arriver à préparer un sérum d'une activité très grande : celui de Tizzoni et Centanni paraît, sous ce rapport, répondre à toutes les exigences : il est prophylactique au titre de 1/25 000 pour une inoculation de virus rabique pratiquée 24 heures plus tard : autrement dit, il suffit de 0 cc. 04 pour donner l'immunité à un lapin de 1 kilogramme; le titre tombe à 1/100 pour le virus fixe. Quand il s'agit de traiter des animaux déjà inoculés, il faut employer des doses de 6 à 8 fois plus élevées; mais ces doses ne sont pas encore excessives, puisque pour un homme elles ne dépasseraient pas 20 ou 25 grammes.

(1) Babès et Lepp, Recherches sur la vaccination antirabique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, p. 384. — Babès et Cerchez, Exp. sur l'atténuation du virus rabique fixe. *Ibid.*, 1891, p. 625. — Babès et Talasescu, Études sur la rage. *Ibid.*, 1894, p. 434. — Babès, Sur la transmission des propriétés immunisantes par le sang des animaux immunisés. *Archives des Sciences médicales*, 1896, nos 1 et 2.

(2) Tizzoni e Schwarz, Il siero di sangue di animali vaccinati contro la rabbia nella immunita et nella cura di quella malatta. *La Riforma medica*, 1891. — La prophylaxie et la guérison de la rage par le sang des animaux vaccinés. *Annales de micrographie*, 1892. — Tizzoni e Centanni, Modo di preparare il siero antirabico ad alto potere curativo e metodo di determinare la potenza. *Atti della Reale Accademia delle Scienze dell' Instituto di Bologna*, 10 fév. 1895.

Il y aurait donc avantage à substituer la méthode sérothérapique à la méthode pastorienne dans les cas où il faut agir rapidement. C'est la conclusion des différents auteurs qui se sont occupés de la question, de Babès notamment qui, dès 1891, a eu recours à cette thérapeutique et l'a employée avec succès chez des hommes qui avaient été mordus par des loups enragés. Seulement dans les cas tout à fait graves, on pourrait avoir recours au sang d'hommes immunisés; car il semble démontré que le sang est plus actif quand il provient d'individus de même espèce.

Voilà donc une voie ouverte à toute une série de recherches d'un puissant intérêt pratique.

## CHAPITRE IV

## TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie infectieuse, spécifique, contagieuse et inoculable, se présentant, au point de vue anatomique et clinique, sous les aspects les plus divers, mais relevant, dans tous les cas, du même parasite microbien, le bacille de Koch.

***Historique.*** — La tuberculose, ou tout au moins sa manifestation la plus fréquente, la phtisie pulmonaire, semble avoir été observée dès la plus haute antiquité; mais, connue seulement par les symptômes qu'elle détermine, elle fut confondue, depuis Hippocrate jusqu'à la fin du XVII^e siècle, avec la plupart des maladies consomptives.

L'étude anatomo-pathologique, commencée par Plater [1], continuée par Bonet, Morton, Sauvages, s'enrichit d'importantes observations grâce aux recherches de Baillie [2], de Vetter et surtout de Bayle [3]. Mais il était réservé au génie de Laennec [4] de donner de la tuberculose une description exacte, de la séparer des autres maladies, de montrer son unicité sous ses aspects divers, de rapprocher et d'identifier les tubercules isolés et les infiltrations, de créer enfin, par la découverte de l'auscultation, le diagnostic des maladies de la poitrine.

Attaquée violemment par Broussais, la doctrine de Laennec allait se trouver vérifiée par les observations de Louis [5] et d'Andral [6], elle semblait même confirmée par les recherches histologiques de Lebert [7], qui décrivit le prétendu élément spécifique du tubercule, le corpuscule tuberculeux. La conception

(1) Felicis Plateri, Praxeos de cognoscendis, etc. Basileæ, 1656.
(2) Baillie, The morbid human Anatomy of some of the most important part of the human body. Londres, 1793.
(3) Bayle, Recherches sur la phtisie pulmonaire. Paris, 1810.
(4) Laennec, Art. Anatomie pathologique. *Dict. des Sciences méd.* en 60 vol., t. II, 1811. — Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du cœur. 1^re éd., 1819; 2^e éd., 1826.
(5) Louis, Recherches anatomo-pathologiques sur la phtisie, 1825.
(6) Andral, Clinique médicale, t. III, 1826. — Précis d'anatomie pathologique, 1829.
(7) Lebert, Recherches microscop. et physiolog. sur la tuberculisation. *Comptes rendus*, 1844.

erronée de Lebert fut bien vite renversée, mais l'étude microscopique des lésions tuberculeuses eut tout d'abord une influence fâcheuse; elle jeta une confusion considérable dans l'histoire de la tuberculose et sembla à un moment devoir détruire à jamais l'œuvre uniciste de Laennec. Par une coïncidence curieuse, la dualité de la tuberculose fut affirmée presque en même temps en Allemagne, par Reinhardt (1), Virchow (2) et Niemeyer (3), en France par Empis et Robin (4). Mais, tandis que les savants allemands ne regardaient comme tuberculeuses que les granulations et faisaient des masses caséeuses une transformation de produits inflammatoires, Empis arrivait à une conception tout opposée; la pneumonie caséeuse représentait le vrai type des lésions tuberculeuses; la tuberculose miliaire aiguë devint une maladie spéciale, la granulie. Du livre d'Empis il restera une description clinique remarquable; mais sa conception théorique devait être rapidement abandonnée. Il n'en fut pas de même de la doctrine de Reinhardt, qui rallia nombre de médecins éminents.

C'était au nom de l'histologie qu'on avait démembré l'histoire de la tuberculose : ce fut au nom de l'histologie qu'on revint aux théories unicistes avec les travaux de Grancher (5), de Thaon (6) et de Charcot (7) : « un nodule de pneumonie caséeuse, dit Grancher, a la même structure que la granulation tuberculeuse. »

Déjà, avant les recherches microscopiques, la pathologie expérimentale avait commencé à rétablir l'unité de la tuberculose. En 1866, Villemin (8) démontra l'inoculabilité du tubercule, découverte immense qui passa inaperçue à cette époque, au moins en France, ou ne souleva que des incrédulités et des contradictions. Il faut lire les discussions qui eurent lieu à l'Académie de médecine à la suite de la communication de Villemin : c'est l'exemple le plus saisissant de l'opposition systématique qui accueille toute idée nouvelle. Pourtant, en Allemagne, Klebs, Cohnheim, Baumgarten, reprenaient la question; en France, M. Chauveau démontrait l'inoculabilité de la tuberculose par ingestion; Lebert établissait que l'inoculation des masses caséeuses est suivie d'une éruption de granulations miliaires, enfin H. Martin (9) faisait voir que seul le tubercule est inoculable en série; ce caractère n'était pas parfait; il ne démontrait nullement la nature spécifique des lésions, mais seulement leur origine parasitaire. Le résultat avait pourtant une grande importance; restait à dégager quelle était la cause de cette inoculabilité, c'est-à-dire à découvrir l'agent de la tuberculose.

Buhl, Klebs, Toussaint, décrivirent divers microbes, mais le bacille de la tuberculose, entrevu par Baumgarten, fut isolé et cultivé pour la première fois

(1) Reinhardt, Uebereinstimmung der Tuberkelablagerung mit den Entzündungsprodukten. *Charité-Annalen*, 1850.

(2) Virchow, Pathologie cellulaire (Trad. Picard). Paris, 1861.

(3) Niemeyer, Klinische Vorträge über die Lungenschwindsucht. Tubingen, 1867.

(4) Empis, De la granulie. Paris, 1865.

(5) Grancher, Étude sur le tubercule et la pneumonie caséeuse. *Archives de physiologie*, 1872. — Unité de la phtisie. *Thèse de Paris*, 1873.

(6) Thaon, Recherches sur l'anat. path. de la tuberculose. Paris, 1873.

(7) Charcot, Leçons rédigées par Hanot. *Revue mensuelle*, 1878.

(8) Villemin, Causes et nature de la tuberculose. *Bull. Acad. de méd.*, 1866. — Études sur la tuberculose. Paris, 1868.

(9) H. Martin, Recherches anat.-path. et expér. sur le tubercule. *Thèse de Paris*, 1879. — Recherches sur les propriétés infectieuses du tubercule. *Archives de physiologie*, 1881.

par R. Koch [1], qui annonça sa découverte, le 24 mars 1882, à la Société de physiologie de Berlin.

Dès lors, l'histoire de la tuberculose entra dans une nouvelle voie; on reconnut que le même bacille donnait naissance aux lésions les plus diverses, et qu'il fallait lui attribuer un certain nombre d'altérations classées jusqu'alors parmi les scrofulides.

Un nouveau problème surgit aussitôt : quelle place devait-on assigner à la scrofule? fallait-il lui laisser une autonomie à côté de la tuberculose et, dans ce cas, quelles étaient ses limites? fallait-il au contraire la supprimer d'une façon complète et définitive? Autant de questions qui ont été bien diversement résolues et sur lesquelles l'accord ne semble pas près de se faire. Peut-être les contradictions tiennent-elles à ce qu'on n'a pas suffisamment délimité le sujet ni cherché à donner de la scrofule une définition précise.

Qu'on ouvre le livre de Bazin [2], on y trouvera la description de bien des lésions manifestement tuberculeuses, telles que la méningite. Sans tomber dans une pareille exagération, la plupart des auteurs font rentrer dans la scrofule deux processus différents : d'une part des tuberculoses locales, relevant probablement de microbes atténués, comme tendent à le démontrer les expériences de M. Arloing et qu'il faut placer définitivement à côté des autres manifestations de l'infection tuberculeuse ; et, d'autre part, un tempérament spécial, un état particulier de la nutrition ou, si l'on veut, une diathèse : c'est à cette modalité nutritive spéciale qu'on doit réserver le nom de scrofule. La scrofule sera donc décrite à propos des diathèses. Les localisations de la tuberculose seront étudiées dans d'autres chapitres de cet ouvrage, particulièrement dans celui qui est consacré à la phtisie pulmonaire; on y trouvera aussi l'historique complet de la question. Nous n'avons ici qu'à présenter quelques considérations générales sur le bacille de Koch, sur les causes et l'anatomie pathologique de la tuberculose et à indiquer brièvement les aspects que peut revêtir cette infection chez l'homme et chez les animaux.

***Morphologie et biologie du bacille.* — Caractères des cultures.** — Le microbe de la tuberculose humaine est un bacille, dont la culture est assez difficile à réaliser. Koch conseille l'emploi du sérum sanguin liquide ou gélatinisé; il se sert de tubes ou mieux de petits godets de verre plats, où l'on introduit le sérum de manière à former une couche haute de 1 ou 2 centimètres et que l'on recouvre d'un couvercle fermant bien; le liquide est ensuite stérilisé et solidifié. Après ensemencement, les tubes ou les godets sont placés dans une étuve réglée à 37 degrés. Au delà de 38 degrés, le développement est moins actif; il s'arrête à 42 degrés; à 30 degrés la végétation est très faible.

Pour obtenir des cultures pures, un bon procédé consiste à inoculer un cobaye avec de la tuberculose humaine; au bout de 3 semaines, on tue l'animal; on enlève un tubercule dans le foie ou dans la rate; on le broie soigneusement avec une baguette de verre stérilisée, puis on l'étend sur un tube de sérum gélatinisé. Après 10 ou 15 jours on voit apparaître des colonies qui, vers la fin de la troisième semaine, se présentent sous un aspect assez spécial (fig. 8) : ce sont de petites taches blanchâtres ou jaunâtres, bien isolées, non brillantes,

[1] R. Koch, Die Ætiologie der Tuberculose. *Berl. klin. Wochenschrift*, 1882 et *Mittheilungen aus dem Kais. Gesundheitsamte*. Berlin, 1884.
[2] Bazin, Leçons sur la scrofule, 2e éd., 1861.

formées par des pellicules sèches et écailleuses qui n'adhèrent que faiblement au milieu de culture. En reportant une pellicule dans un autre tube et la frottant énergiquement sur la surface nutritive, on voit la végétation débuter vers le dixième jour; souvent les grains finissent par se réunir et, au bout d'un mois, forment des membranes assez denses et assez épaisses.

On peut aussi, comme l'ont montré Koch et Kitasato, avoir d'emblée une culture pure avec les expectorations. Il faut prendre un crachat nummulaire, laver sa surface et semer une parcelle de son intérieur. Les cultures ainsi obtenues sont plus humides et plus luxuriantes.

En se servant du sérum liquide, Koch a vu la végétation se faire sous forme d'une pellicule occupant la surface libre, mais se fendillant et tombant au fond du tube dès qu'on l'agitait.

On a essayé de remplacer le sérum par d'autres milieux nutritifs. Makins se serait bien trouvé du liquide de l'hydrocèle solidifié. MM. Nocard et Roux [1] ont employé des bouillons et de la gélose additionnés de 4 à 5 pour 100 de glycérine neutre. En se servant de ce milieu, les auteurs ont obtenu des cultures extrêmement abondantes; toute la surface nutritive est recouverte d'une masse épaisse, mamelonnée et grise; le développement se fait très vite, et les colonies sont déjà visibles au bout de 4 jours. Dans le bouillon contenant 5 à 8 pour 100 de glycérine, il se produit une membrane épaisse, occupant la surface du liquide, ou bien d'abondants flocons qui tombent au fond du vase. Malheureusement ces cultures ont eu pour point de départ un tube ensemencé avec de la tuberculose du faisan. A l'époque où MM. Nocard et Roux ont publié leurs recherches, on croyait que la tuberculose des oiseaux était identique à celle des mammifères et particulièrement à celle de l'homme; aussi ces cultures ont-elles servi à un grand nombre d'expériences poursuivies dans notre pays. Tous les résultats obtenus ne peuvent s'appliquer qu'aux gallinacés; car on sait aujourd'hui que la tuberculose aviaire est due à une variété différente de celle qu'on trouve chez l'homme, résistant beaucoup plus aux causes de destruction, ayant une végétabilité plus énergique, mais n'ayant pas le même pouvoir pathogène, au moins pour le cobaye. Dans beaucoup de travaux l'origine de la culture n'a pas été indiquée : de là des contradictions et des confusions qui viennent obscurcir l'histoire bactériologique de la tuberculose.



Fig. 8. Culture de tuberculose sur sérum sanguin gélatinisé.

L'adjonction de la glycérine aux matières nutritives ne constitue pas moins un progrès très réel; la tuberculose humaine peut aussi se développer sur les milieux solides ou liquides ainsi préparés. C. Frænkel [2] parle d'une culture semée sur agar glycériné et ayant pour origine un tube de sérum fourni par Koch; c'était le cent septième ensemencement.

Straus et Gamaleïa [3] ont décrit avec grand soin les caractères que présentent

(1) Nocard et Roux, Sur la culture du bacille de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

(2) C. Frænkel, Grundriss der Bakterienkunde, III. Aufl., Berlin, 1890.

(3) Straus et Gamaleïa, Recherches expérimentales sur la tuberculose. *Archives de médecine exp.*, 1891.

les cultures de tuberculose humaine sur gélose glycérinée : c'est un enduit blanchâtre, hérissé d'une foule de petites saillies verruqueuses; la surface de la culture demeure toujours sèche, terne et mate; les cultures de la tuberculose aviaire sont humides, grasses, plissées et molles.

Dans le bouillon glycériné, le développement se fait sous forme d'un voile assez épais et le milieu reste toujours clair.

La glycérine peut être remplacée par de la glycose, de la saccharose, de la lactose, du glycogène, de la dextrine. Toutes ces substances se transforment partiellement en alcool, ce qui donne aux cultures une odeur de fruit; une partie sert à former la cellulose qu'on trouve dans le protoplasma des bacilles. Hammerschlag, à qui nous devons ces résultats, fait remarquer que les matières sécrétées par le bacille tuberculeux n'arrêtent pas son développement. Si l'on filtre une culture ancienne et qu'on l'ensemence de nouveau, le bacille se développe aussi bien que dans un milieu neuf. C'est un résultat différent de celui qu'on obtient avec la plupart des autres microbes.

Le bacille de la tuberculose se cultive facilement sur les tranches de pommes de terre[1], surtout quand on les a fait tremper, avant de les stériliser, dans de l'eau glycérinée à 5 p. 100. Le milieu convient si bien au bacille, qu'on obtient d'emblée des cultures en y semant des produits tuberculeux naturels. D'autres légumes, tels que les radis blancs, les radis noirs, les choux raves constituent encore des bons milieux de culture.

En examinant, à un grossissement de 80 ou 100 diamètres, une colonie développée sur le sérum, on voit qu'elle est formée d'une masse centrale d'où s'échappent de petites lignes fines, onduleuses, plusieurs fois coudées. En faisant des préparations par impression, c'est-à-dire en appliquant sur la colonie une lamelle et en l'enlevant avec soin de façon à ne pas étaler les bacilles, on peut se rendre compte de l'arrangement que présentent les microbes dans une colonie; au centre, les bâtonnets sont tassés et enchevêtrés; dans les lignes rayonnantes, ils sont disposés longitudinalement, leur grand axe étant dans la direction de la colonie; les bacilles ne sont pas accolés, mais séparés les uns des autres ou plutôt réunis par une substance qui les agglutine (Koch).

**Morphologie du bacille.** — Le bacille de la tuberculose se comporte d'une façon assez spéciale vis-à-vis des matières colorantes : tout le monde connaît aujourd'hui le procédé d'Ehrlich (2), qui permet de le distinguer dans les tissus, les humeurs, les crachats (fig. 18) et de le différencier des autres microbes (sauf celui de la lèpre). Cette méthode est basée sur le fait suivant : le microbe coloré par une couleur d'aniline, soit à chaud, soit à froid, après un séjour prolongé dans des bains colorants, résiste à l'action décolorante de l'acide nitrique au tiers.

Ainsi coloré, le bacille se présente sous l'aspect de petits bâtonnets, dont la longueur varie de 2 à 10 μ, et oscille généralement entre 3 et 4, la largeur de 0,3 à 0,5. Dans les cultures, les bacilles sont un peu plus petits que dans les crachats, leur volume est uniforme; pourtant on voit parfois des renflements ovoïdes qui seraient en rapport avec la présence de spores. Les bâtonnets sont

(1) Pawlowsky, Culture des bacilles de la tuberculose sur la pomme de terre. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888.

(2) Ehrlich, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1882. — Beiträge zur theorie der Bacillenfarbung. *Charité-Annalen*, 1886.

droits ou infléchis, quelquefois disposés en S ou recourbés à une de leurs extrémités. Leur protoplasma est tantôt homogène, tantôt formé de petits grains ovoïdes ou arrondis, placés bout à bout. Souvent on observe dans leur intérieur de petites vacuoles incolores, ovalaires, qui ont été considérées comme des spores, ce qui expliquerait la grande résistance du microbe aux différentes causes de destruction.

On peut aussi voir au microscope le bacille de la tuberculose, dans les tissus, sans employer de matière colorante; il suffit de se servir de potasse; c'est par cette méthode que Baumgarten l'a entrevu peu de temps avant la découverte de Koch. Quand ils n'ont pas été colorés, les bacilles se présentent sous l'aspect de bâtonnets hyalins, transparents, un peu plus volumineux que lorsqu'on les a soumis aux divers traitements employés pour teindre leur protoplasma.

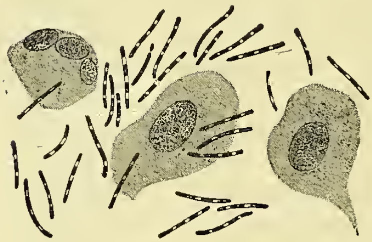


Fig. 9. — Bacilles de la tuberculose dans les crachats. — Gr. 1600 D.

Les intéressantes recherches de Hammerschlag ont établi que le protoplasma des bacilles renferme 88,82 pour 100 d'eau; le résidu sec donne 26 à 28 pour 100 de matières solubles dans l'alcool et l'éther (lécithine, matières grasses); la portion insoluble dans l'alcool contient de l'albumine et de la cellulose. Quand les bacilles ont été traités par l'alcool et l'éther, ils conservent leurs réactions colorantes habituelles; si l'on enlève l'albumine au moyen de la potasse, la matière restante, surtout constituée par de la cellulose, peut être colorée, mais se laisse décolorer par les acides; d'un autre côté, l'albumine seule ne possède pas la réaction tinctoriale du bacille; celle-ci dépend donc d'un état d'association particulier des deux substances.

Une question nouvelle, posée dans ces derniers temps, présente au point de vue théorique un grand intérêt : c'est de savoir quelle place il faut assigner au microbe de la tuberculose. En effet, quand on le cultive à des températures élevées, il prend l'aspect de petits mycéliums avec des ramifications dues à des bourgeonnements latéraux ou terminaux (Metchnikoff); les bourgeons sont souvent renflés en massue à leurs extrémités. Les travaux de Czaplenski, Fischel, Coppen Jones, Lehmann et Naumann, Ledoux-Lebard, ont confirmé l'existence des formes en massue et ont bien établi que les filaments peuvent présenter des bourgeonnements et des divisions.

Dans un mémoire récent, Babès et Levaditi (1), étudiant les foyers provoqués dans les méninges du lapin par inoculation sous la dure-mère, ont obtenu des figures qui rappellent tout à fait l'aspect de l'actinomyces : autour d'un amas de bacilles et de filaments colorés en rouge par la méthode d'Ehrlich, on voit une zone rayonnante de masses colorées en violet pâle par le bleu de méthylène.

Quelques savants se sont appuyés sur ces aspects du bacille de Koch pour l'éloigner des bactéries ordinaires. Dès 1894, Pétrone avait pensé qu'il tenait le milieu entre les mycomycètes et les schizomycètes. Aujourd'hui deux opinions sont en présence. Pour certains auteurs, les ramifications sont des ramifica-

(1) Babès et Levaditi, Sur la forme actinomycosique du bacille de la tuberculose. *Archives de médecine expér*, 1897, p. 1041.

tions vraies : il faudrait placer le microbe dans la classe des *Streptothrix* ou *Oospora*, à côté de l'actinomycète. Ce fut l'opinion de Metchnikoff qui créa, pour le microbe de la tuberculose, un genre spécial, le genre *Sclerothrix*, et proposa de le dénommer *Sclerothrix Kochii*. Dans le même ordre d'idées, Lehmann et Neumann ont proposé le nom de *Myco-bacterium tuberculosis*, C. Jones celui de *Tuberculomyces*. Dans un travail récent, Ledoux-Lebard soutient que le microbe présente de fausses ramifications; il s'agit donc, non d'un champignon, mais d'une bactérie qu'il faut ranger parmi les *Cladothrix*. Il conserve le genre sclerothrix de Metchnikoff, mais le transporte du groupe streptothrix dans celui des cladothrix.

Quelle que soit la solution à intervenir, la question de morphologie et de taxinomie, qui a été soulevée dans ces derniers temps, présente un intérêt considérable au point de vue bactériologique. Si vraiment le microbe tuberculeux ne rentre pas dans le groupe des bactéries, ce sera l'argument le meilleur à apporter à la thèse de ceux qui prétendent què ces parasites ne sont pas les seuls agents des maladies infectieuses. Cette conclusion ne doit pas trop nous surprendre; l'analogie clinique entre la tuberculose et l'actinomycose nous a préparés à accepter une parenté entre les agents de ces deux maladies.

**Inoculation aux animaux.** — Il n'est guère de mammifères qui soient complètement à l'abri de la tuberculose. Dans les laboratoires, on opère surtout sur le lapin et le cobaye; chez ce dernier l'inoculation réussit quelle que soit la voie d'introduction. Si le virus est déposé dans le tissu cellulaire sous-cutané, il se produit à ce niveau une petite tuméfaction (tubercule d'inoculation) qui pourra se résorber, subir la fonte purulente, s'ouvrir au dehors et se transformer en une ulcération assez rebelle (chancre tuberculeux). Les ganglions lymphatiques correspondants s'engorgent; on peut déjà les sentir par la palpation au bout de 5 ou 6 jours; puis les autres ganglions se prennent à leur tour. L'animal maigrit et finit par succomber au bout d'un temps assez variable. Le plus souvent, la mort arrive après 6 semaines ou 5 mois; mais il n'est pas rare de voir les animaux résister pendant un temps beaucoup plus long. A l'autopsie, on trouve la rate volumineuse; ses dimensions sont souvent extraordinaires; elle est gorgée de sang, brun foncé ou noirâtre, et farcie de granulations; on voit des granulations semblables, mais généralement plus petites, dans le foie, les poumons, les reins et sur les séreuses, particulièrement sur le péritoine. Dans quelques cas, la cavité abdominale renferme une certaine quantité de liquide.

L'évolution est à peu près semblable, si l'inoculation est faite dans le péritoine ou la plèvre; seulement elle est plus sûre. La généralisation se produit plus rapidement quand le virus est introduit dans les veines; c'est même la meilleure méthode pour être certain de réussir chez le lapin, cet animal résistant quelquefois aux autres modes d'inoculation; quand il succombe, les lésions sont d'ailleurs semblables à celles que nous avons décrites chez le cobaye. Seulement, comme l'a fait remarquer M. Arloing, on ne trouve pas chez le lapin d'adénopathie correspondant au point où a été inoculé le virus, sauf quand on se sert de tuberculose bovine (1).

Enfin les expérimentateurs se sont souvent servis, depuis Cohnheim et Salo-

(1) Pour tout ce qui concerne l'étude expérimentale de la tuberculose, consulter l'ouvrage de M. Arloing, *Leçons sur la tuberculose*, recueillies par J. Courmont. Paris, 1892, et le livre de Straus. La tuberculose et son bacille, Paris 1895.

monsen, de l'inoculation dans la chambre antérieure. Cette opération détermine une légère kératite, qui guérit rapidement; la masse inoculée se voit alors au-devant de l'iris, à la partie déclive de la chambre antérieure. Puis vers le vingtième ou le trentième jour, se fait sur l'iris une éruption de granulations miliaires, suivie quelquefois d'une kératite grave. Enfin l'animal succombe à la généralisation de l'infection.

Baumgarten soutient que les bacilles de la tuberculose ne se généralisent qu'après avoir déterminé au préalable une lésion locale, au point d'inoculation. Cette loi, vérifiée par Tangl [1], qui a pratiqué des inoculations sous la dure-mère, sur la conjonctive, la muqueuse nasale, etc., semble généralement exacte; elle souffre pourtant quelques exceptions; c'est ainsi que les bacilles qu'on fait ingérer aux animaux peuvent pénétrer dans l'organisme sans avoir produit de lésions intestinales.

De même que pour les autres infections, il faut tenir grand compte du nombre des bacilles inoculés : la maladie évolue d'autant plus vite que la quantité de virus introduit est plus considérable. En employant la voie intraveineuse, on constate, chez le lapin, une éclosion de granulations miliaires; si l'on force la dose, l'animal succombe à une vraie septicémie, sans lésions macroscopiques appréciables. Ce résultat a été obtenu par M. Yersin avec des cultures d'origine aviaire et d'origine bovine : aussi ne peut-on invoquer le *type Yersin* comme un caractère différentiel entre les tuberculoses des oiseaux et des mammifères, puisque ces deux virus peuvent le produire également.

Les recherches de Bollinger et de Gebhardt ont démontré que la dilution rend inoffensives les matières tuberculeuses : du lait contaminé perd sa virulence si on l'étend d'eau au 1/50 ou au 1/100. Les animaux résistent quand on leur fait avaler 2 centimètres cubes de crachats tuberculeux dilués au 1/8; mais il faut des dilutions au 1/100000 pour supprimer les effets des inoculations sous-cutanées ou intrapéritonéales; souvent on réussit à donner la tuberculose avec des cultures au 1/400000.

Hischberger, Gebhardt, Wissokowicz, ont établi aussi que le lapin supporte parfaitement des doses qui sont mortelles pour le cobaye; chez ce dernier animal, la tuberculose se développe quand on inocule une parcelle de crachats contenant 820 bacilles. Wissokowicz s'appuie sur ce fait pour expliquer les résultats obtenus en inoculant des matières empruntées aux tuberculoses locales de l'homme; si, dans ce cas, le lapin résiste tandis que le cobaye succombe, cela tient, d'après l'auteur, non pas à l'atténuation du virus, mais à sa dilution; les bacilles seraient trop peu nombreux pour triompher de la résistance du lapin.

Malgré cette assertion, nous pensons que les résultats obtenus par M. Arloing imposent une autre conclusion. Les recherches de cet auteur établissent en effet que les lésions scrofuleuses typiques n'infectent que le cobaye par la voie sous-cutanée; elles sont sans action sur le lapin. Or, en diluant le virus tuberculeux, on n'obtient pas de résultats semblables à ceux que donne le virus scrofuleux; par l'inoculation on tuberculise un certain nombre de cobayes ou de lapins et on constate que les cas positifs sont disséminés au hasard. Au contraire si l'on chauffe à 60° pendant 15, 30 ou 60 minutes le même virus, on l'atténue au point

[1] Tangl, Ueber die Verhalten d. Tuberkelbacillen an d. Eigangspforte. *Centralb. f. allg. Pathologie*, 1890.

de ne plus tuer le lapin; il peut encore tuberculiser le cobaye; c'est assez dire qu'il se comporte comme le virus scrofuleux. On est donc porté à conclure, avec M. Arloing, que le virus scrofuleux est un virus tuberculeux atténué : il représente une race plus ou moins fixe du bacille de Koch.

**Action des produits solubles.** — Les matières solubles que sécrète le bacille de Koch ont été étudiées avec soin par Hammerschlag [1].

Cet expérimentateur a reconnu que les cultures, débarrassées d'éléments figurés au moyen du filtre de porcelaine, ne sont pas toxiques; elles peuvent, sans amener d'accidents, être injectées à doses de 30 à 40 centimètres cubes sous la peau des lapins. Mais en opérant sur 5 litres de culture, Hammerschlag a pu isoler une matière albuminoïde dont l'injection déterminait une élévation de température atteignant 1 ou 2 degrés et persistant pendant 24 ou 48 heures. A côté de cette toxalbumine, il existe une substance analogue aux ptomaïnes, et toxique pour la grenouille et une *toxomucine* (Weyl) produisant un foyer de nécrose au point d'injection. Au moyen de l'alcool, on peut extraire, du protoplasma des bactéries, un poison qui produit chez le cobaye des convulsions tétaniformes et entraîne la mort dans un temps qui varie de 12 à 51 heures.

Plus récemment, Zuelzer a trouvé dans les cultures un alcaloïde qui, à dose de 1 centigramme, amène chez le lapin une violente dyspnée; il se produit 180 respirations par minute; la température rectale s'élève, les pupilles se dilatent, il survient de l'exophtalmie, qui est plus marquée du côté où on a fait l'injection. Ces phénomènes ne durent que 15 ou 20 minutes. Mais, avec des doses supérieures, par exemple avec 2 ou 5 centigrammes, les animaux succombent en 3 ou 4 jours. On trouve à l'autopsie des foyers hémorragiques disséminés sur la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle; le péritoine renferme du liquide séreux, le cerveau et la moelle sont congestionnés.

Tous ces faits trouvent une confirmation dans les expériences de Crookshank et Herroun. En opérant sur des cultures ou sur des tissus tuberculeux, ces auteurs ont pu isoler une ptomaïne, une albumose et une peptone. L'albumose injectée sous la peau du cobaye sain abaisse sa température; chez le cobaye tuberculeux elle détermine, au contraire, une élévation thermique et un gonflement douloureux des ganglions malades. C'est le même résultat que celui qu'on obtient en injectant le liquide de Koch, qui représente, comme on sait, un extrait glycériné de cultures. Nous reviendrons sur ces faits dans le chapitre consacré au traitement, mais nous rappellerons dès maintenant que les exsudats des phtisiques produisent des réactions semblables. MM. Debove et Rémond ont montré que l'injection sous-cutanée de 5 à 10 centimètres cubes du liquide provenant d'une ascite tuberculeuse détermine, chez le phtisique, les mêmes effets que la lymphe de Koch. Il est donc probable que ce liquide contient une tuberculine, mais cette conclusion ne peut être formulée sans réserve; les substances les plus diverses peuvent produire les mêmes effets.

Parmi les autres propriétés des produits solubles du bacille de Koch, nous en signalerons encore deux : l'abaissement considérable de la pression avec accélération de la respiration (Kostjurine et Kraïnsky) et l'augmentation très notable de la quantité de lymphe sécrétée (Gärtner et Rœmer); d'après Löwit,

[1] HAMMERSCHLAG, Ueber bakteriologische chemische Untersuchungen der Tuberkelbacillen. *Corresp.-Blatt. f. Schweizer Aertze*, 1888; *Centralb. für klin. Medicin.*, 1891.

ce dernier phénomène tiendrait à une destruction rapide des leucocytes ou *leucolyse*.

Enfin il existe dans les cultures de la tuberculose humaine (Maffucci (1), Auclair (2), et de la tuberculose aviaire (Maffucci, Grancher), ainsi que dans les organes des phtisiques (Kostjurine et Kraïnsky) des substances qui n'agissent qu'à longue échéance; les animaux qui les ont reçues succombent dans le marasme au bout de 5 à 6 mois; les cellules hépatiques ont subi une atrophie pigmentaire; les reins et les poumons sont gorgés de sang veineux.

A côté des substances actives qui se trouvent dans les cultures, il faut tenir grand compte de celles que renferme le protoplasma des bacilles. Koch a vu que le bacille tuberculeux mort provoque des abcès au point où on l'injecte et il a retiré du protoplasma bacillaire une substance spéciale, la tuberculine. Mais un des côtés les plus curieux de la question, c'est que les bacilles tués par l'ébullition et bien lavés sont capables de produire des granulations. Cette découverte, due à Prudden et Hodenpyl (3), a été vérifiée par Straus et Gamaleïa (4) et par Vissman. Cette nécrotuberculose, suivant l'expression de MM. Grancher et Ledoux-Lebard, se caractérise par un amaigrissement considérable des animaux injectés et par la cachexie. A l'autopsie, on trouve des granulations tuberculeuses, surtout abondantes dans les poumons, remarquables par leur tendance à subir la transformation fibreuse et par l'absence de caséification. Cet aspect spécial tiendrait, d'après Schweinitz et Dorset, à ce que la substance nécrosante est un corps défini qui a pour formule $C^7 H^{10} O^4$ et se trouve dans le liquide des cultures. Le corps du bacille renferme une substance albuminoïde qui est antagoniste de la précédente; elle est hyperthermisante, tandis que l'autre est hypothermisante; elle est sclérogène au lieu d'être nécrosante.

On peut supposer aussi que le bacille sécrète des substances qui diminuent la résistance des tissus à l'infection (Arloing). Peut-être produit-il également des matières capables de conférer l'immunité, comme tendraient à le faire admettre diverses tentatives expérimentales qui ont été entreprises dans le but de vacciner les animaux et sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

**Séro-diagnostic.** — Les recherches récentes de M. Arloing ont ouvert un nouveau chapitre dans l'étude de la tuberculose. D'après cet auteur, on peut obtenir, avec le bacille de Koch, les phénomènes d'agglutinement qu'on a décrits chez un grand nombre d'autres microbes. Il faut, tout d'abord, préparer une culture bien émulsionnée : ce premier résultat s'obtient facilement en semant le bacille sur des pommes de terre imbibées d'eau glycérinée ; on choisira, parmi les colonies, celles qui auront un aspect gras et humide, et, en les reportant dans un milieu liquide, on obtiendra des cultures homogènes.

M. Arloing a établi que le sérum des animaux possède un pouvoir agglutinant d'autant plus marqué que leur résistance à la tuberculose est plus grande. Le

(1) Maffucci, Ueber die Wirkung der reinen sterilen Culturen des Tuberkelbacillus. *Centralb. f. Allg. Path.*, 1890.

(2) Auclair, Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. *Thèse de Paris*, 1897.

(3) Prudden and Hodenpyl, The action of dead bacteria on the living body. *New-York ned. Journal*, 1897.

(4) Straus et Gamaleia, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. *Archives de médecine expérimentale*, 1891.

sérum du cobaye et du lapin est sans action ; celui de la chèvre agglutine légèrement, celui du bœuf et de l'âne un peu plus, et celui du cheval d'une façon notable. Ces résultats peuvent être invoqués en faveur de ceux qui pensent que le pouvoir agglutinant, même quand il survient au cours d'une infection, est une réaction de défense.

Le sérum des animaux ayant reçu de la tuberculine ou des bacilles atténués agglutine beaucoup plus énergiquement que celui des animaux normaux. Il agit également bien sur les virus humains et aviaires. Nouvel argument en faveur de l'identité spécifique de ces deux variétés.

Faisant l'application de ces résultats à l'homme, M. Arloing a obtenu l'agglutinement dans 94 pour 100 des cas de tuberculose pulmonaire ; 91 pour 100 de cas de tuberculose chirurgicale. La réaction a été donnée 52 fois pour 100 par des individus atteints de maladies diverses et 22 fois par des sujets normaux.

Voici des faits qui présentent évidemment une grande importance théorique et sont peut-être sur le point d'acquérir un haut intérêt pratique. Il résulte, en effet, des recherches de P. Courmont, que les épanchements séreux d'origine tuberculeuse ont, à l'exclusion de tous les autres, le pouvoir agglutinant.

**Résistance du bacille.** — Le bacille de la tuberculose présente, avons-nous dit, une très grande résistance aux différentes causes de destruction. Un crachat desséché conserve ses propriétés nocives d'autant plus longtemps que la température ambiante est plus basse. Ainsi, d'après Pietro [1], il reste virulent pendant 9 ou 10 mois à 25°, 2 mois à 30 ou 35°, 1 mois à 50°.

Les congélations à — 5° et à — 8° et les dégels successifs (Galtier), l'action alternante de la dessiccation et de l'humidité prolongée pendant plusieurs mois (Malassez et Vignal), le séjour dans de l'eau pendant 4 et 5 mois (Cadéac et Malet) ne suffisent pas à détruire ce parasite. Il résiste également à la putréfaction ; un crachat laissé à l'air est encore virulent au bout de 40 jours. D'après MM. Cadéac et Malet [2], des fragments de poumons enfouis pendant 167 jours conféraient encore la tuberculose quand on les inoculait ; passé ce temps, ils produisaient une septicémie. Des morceaux du même organe, abandonnés dans de l'eau, n'avaient pas perdu leur virulence au bout de 120 jours.

La chaleur semble exercer sur le bacille des effets plus énergiques ; il est tué par une ébullition prolongée pendant quelques minutes ; desséché, il ne résiste pas à l'action de la vapeur d'eau chaude. Mais, d'après M. Galtier, il peut supporter pendant 20 minutes une température de 60°, et, pendant 10 minutes, une température de 70°. L'ébullition le tue en 5 minutes (Sormani). Grancher et Ledoux-Lebard ont montré qu'en une minute il perd sa virulence sous l'influence d'une température humide de 70° ; pour obtenir le même résultat, il faut le soumettre pendant plusieurs heures à une température sèche de 100°. C'est surtout la lumière solaire qui semble avoir sur lui l'influence la plus nocive et le fait périr rapidement (Koch) : la lumière diffuse le tue en quelques jours.

On a étudié à maintes reprises l'action de bien des substances réputées antiseptiques ; nous ne parlerons pas de ces recherches qui seront exposées à propos du traitement de la phtisie pulmonaire. Mais les faits relatifs à la

(1) Pietro, Alcune ricerche sperimentali sul bacillo della tuberculosi. *Annali universali di med.*, 1886.

(2) Cadéac et Malet, Recherches expér. sur la virulence des matières tuberculeuses desséchées, putréfiées ou congelées. *Lyon Méd.*, 1888.

[G.-H. ROGER.]

résistance que le bacille oppose aux autres agents destructeurs, étaient indispensables à rappeler avant d'aborder l'étude étiologique de la tuberculose.

**Considérations étiologiques.** — La tuberculose est une maladie qui règne sur toute l'étendue du globe, atteignant également l'homme, les mammifères, les oiseaux, se transmettant facilement des uns aux autres. Elle est d'autant plus abondante que la population est plus condensée. A Paris on compte 4,9 décès par 1000 habitants, tandis qu'on n'en trouve que 1,81 dans les villes ayant moins de 5000 âmes (Lagneau).

D'une façon générale, on peut dire que les hommes y sont plus prédisposés que les femmes. Assez rare chez les nourrissons, elle est extrêmement fréquente entre 2 et 5 ans, puis elle diminue considérablement et tombe au minimum entre 5 et 10 ans ; à partir de 10 ans, la mortalité par tuberculose progresse régulièrement avec l'âge pour arriver à son maximum entre 60 et 70 ans ; elle s'abaisse ensuite très rapidement.

Nous n'insisterons pas sur ces faits qui seront étudiés à propos de la phtisie pulmonaire ; on y trouvera l'exposé des diverses conditions telluriques et climatériques qui peuvent influer sur la fréquence de la maladie, notamment l'étude des altitudes. On y verra aussi le rôle de la vie sédentaire et confinée, de la misère, des privations, des infractions aux règles de l'hygiène ; enfin on y trouvera des faits qui établissent l'importance de certaines professions, de celles qui forcent à inhaler des poussières ; l'influence de la vie en commun, la fréquence de la tuberculose dans l'armée, etc.

Rappelons encore le rôle considérable de certaines maladies infectieuses comme la rougeole, la coqueluche, des affections diathésiques comme le diabète, des intoxications comme l'alcoolisme, des lésions congénitales comme le rétrécissement de l'artère pulmonaire. Réciproquement, il est des états diathésiques qui s'opposent au développement du bacille ou du moins entravent son évolution : tel est l'arthritisme.

Tous ces faits devant être discutés ailleurs, nous n'avons qu'à présenter quelques considérations sur la contagion et l'inoculabilité de la tuberculose, en insistant sur les données expérimentales, et à étudier sa transmission héréditaire.

La tuberculose peut-elle se transmettre des animaux à l'homme, de l'homme aux animaux, entre animaux, entre hommes? Voilà quatre questions qui ont été vivement discutées et diversement résolues. Voyons quels sont les résultats auxquels on est parvenu aujourd'hui.

**Transmission de la tuberculose des animaux à l'homme.** — La transmissibilité de la tuberculose des animaux à l'homme soulève une question préalable : la maladie est-elle la même chez tous les mammifères? Après de nombreuses hésitations le problème a été résolu par l'affirmative ; il est bien établi, par exemple, que les bovidés sont atteints d'une affection semblable à celle de l'homme et qu'ils sont capables de la lui communiquer. La transmission se ferait par les *voies digestives* ; et dès lors voilà un nouveau problème qui se pose : La *viande des animaux tuberculeux* contient-elle des bacilles et, si elle en contient, ceux-ci peuvent-ils par ingestion infecter un organisme? Nous touchons là à une des questions les plus controversées au double point de vue scientifique et hygiénique. Les expériences de Chauveau, Puech, Gerlach, Gunther, etc., semblent prouver qu'on peut donner la tuberculose aux animaux en les nour-

rissant avec des viandes ou des masses tuberculeuses; d'un autre côté, Colin, Chatin, Nocard, Semmer et bien d'autres n'arrivent qu'à des résultats négatifs. Il faut donc pénétrer plus avant dans la question et tâcher de trouver la cause de ces contradictions. Un premier fait semble, sinon établi, du moins probable; c'est que les muscles ne contiennent pas l'agent de la maladie, au moins ceux du bœuf, car les expériences de Steinheil(1) démontrent que ceux de l'homme sont virulents; au contraire, le suc provenant des muscles du bœuf, injecté dans le péritoine du cobaye, n'amène aucun accident (Kastar). On suppose donc que la virulence de la viande est attribuable aux ganglions qu'elle renferme; ainsi s'expliqueraient les résultats positifs obtenus autrefois et ceux qu'a publiés plus récemment Wesener; cet auteur a reconnu en outre que l'ingestion de viandes tuberculeuses ne détermine pas d'accident chez le chien, en amène parfois chez le lapin, souvent chez le porc. Nous voyons donc apparaître ici l'influence de l'espèce en expérience; peut-être faut-il voir dans ce résultat une des causes des contradictions que nous avons relevées dans les recherches antérieures.

En supposant même que la viande soit dangereuse, nous devons nous demander si tout danger d'infection n'est pas écarté par la cuisson et par l'action antiseptique du suc gastrique. La cuisson pour être efficace devrait être beaucoup plus prolongée qu'elle ne l'est; les parties centrales ne sont généralement pas soumises à des températures suffisamment élevées pour amener la destruction des parasites. Quant au suc gastrique, les expériences de Sormani démontrent qu'il ne détruit le bacille qu'à la dernière période de la digestion; ceux-ci restent virulents dans un suc dilué et pauvre en acide chlorhydrique. Lorsque les bacilles ont franchi l'estomac, ils ne sont plus soumis à l'action des liquides antiseptiques; aussi peuvent-ils facilement végéter dans l'intestin; tantôt ils déterminent, dans cette portion du tube digestif, des lésions caractéristiques; tantôt ils vont traverser la muqueuse, sans laisser de traces de leur passage, et produire soit de la tuberculose des ganglions mésentériques ou du péritoine, soit des lésions du poumon ou des autres viscères; il ne semble pas qu'il y ait un rapport constant entre la porte d'entrée et les localisations consécutives.

Ce n'est pas seulement la viande qui peut être dangereuse, c'est aussi, nous dirons même c'est surtout, le *lait*. Depuis que Gerlach a reconnu que le lait des vaches contaminées peut transmettre la tuberculose, de nombreuses expériences sont venues confirmer ce fait et montrer le rôle de ce liquide dans l'étiologie de la tuberculose abdominale de l'enfance (Klebs, Orth, Cohnheim). Les expériences d'Hipp. Martin l'ont conduit à admettre que du lait acheté au hasard à Paris, sous les portes cochères, est capable, dans un tiers des cas, d'engendrer la maladie quand on l'injecte dans le péritoine des cobayes. Il ne faut pas croire cependant que l'inoculation du lait provenant de vaches tuberculeuses transmette toujours l'infection; sur 28 expériences, Bang n'a obtenu que 2 résultats positifs; M. Nocard en a observé 1 sur 11. Quelques auteurs supposent que le lait n'est dangereux que lorsqu'il existe de la tuberculose mammaire. Cette proposition n'est pas tout à fait exacte; Bang a inoculé à des cobayes du lait provenant de 21 vaches tuberculeuses, n'ayant pas de lésions au niveau des pis; 4 fois, la tuberculose se développa; il est vrai que, chez 5 animaux, un examen plus attentif permit de trouver quelques

(1) STEINHEIL, Ueber die Infektiosität des Fleisches bei Tuberkulose. *Münchener med. Wochenschrift*, 1889.

tubercules mammaires qui avaient d'abord passé inaperçus; mais, dans un cas, le lait s'était montré virulent, sans que la glande fût atteinte. On comprend dès lors la variabilité des résultats publiés.

Gebhardt (¹) a fait paraître sur ce sujet un travail fort intéressant au point de vue hygiénique : du lait acheté à Munich, en 10 endroits différents, ne transmit pas la tuberculose. Mais, d'autre part, le lait des vaches phtisiques se montra toujours virulent; seulement, en diluant ce lait dans 40 à 100 fois son volume de lait non infectieux, on le rend inoffensif; c'est justement ce qui arrive dans les vacheries. On ne devra pas moins porter son attention sur les dangers de la contagion par le lait et par les produits alimentaires qui en dérivent : les recherches de Bang (²) ont démontré la présence de bacilles virulents dans le beurre. Le chauffage du lait s'impose donc d'une façon absolue : on se rappellera, à ce propos, qu'une température de 65 et même de 70 degrés n'est pas toujours suffisante pour détruire les germes morbifiques; l'ingestion de lait ainsi traité a pu transmettre la maladie à des porcs, tandis que les lapins, moins sensibles à ce mode d'infection, résistent pour la plupart (Bang).

Si le lait des vaches tuberculeuses se montre si souvent virulent, on peut craindre que le lait de la femme phtisique constitue un grand danger pour le nourrisson. C'est là peut-être une des causes de la tuberculose du premier âge; nous disons peut-être, parce que jusqu'ici les recherches expérimentales ont été négatives et que le lait de la femme, inoculé au cobaye, n'a produit aucun accident (Bang).

Enfin, parmi les produits qu'on a accusés de transmettre la tuberculose, nous citerons la *lymphe vaccinale*. Depuis l'extension de la vaccination animale, la question a acquis un intérêt, d'autant plus grand qu'avec ce liquide Toussaint avait réussi à inoculer la tuberculose. Les faits ultérieurs n'ont pas confirmé ce résultat et les expériences de Lothar-Mayer, Straus, Chauveau, Josserand, Nocard, démontrent que le bacille ne se trouve pas dans le liquide vaccinal des bovidés ou de l'homme.

**Transmission de la tuberculose de l'homme à l'homme.** — La contagion de la tuberculose de l'homme à l'homme est démontrée par des faits cliniques extrêmement nombreux. Témoin ces épidémies qu'on a vu sévir dans une maison, une famille, une administration, ces cas qui sont survenus chez des individus ayant logé dans des appartements où étaient morts des tuberculeux, etc., témoin aussi la contagion dans les casernes, dans les hôpitaux où, d'après Cornet, les infirmiers attachés aux salles de phtisiques deviennent tuberculeux dans la proportion de 65 pour 100.

C'est surtout par l'*air* que s'opère la contagion de l'homme à l'homme; ce n'est pas à dire pour cela que l'expiration des phtisiques soit dangereuse; l'air expiré est pur au point de vue bactériologique; il ne contient ni le bacille de Koch ni d'autres microbes; le vrai danger réside dans les crachats. C'est un danger continuel et général, car les expectorations se dessèchent, elles sont emportées par le vent et introduites dans le poumon au moment de l'inspiration. Protégés par les particules organiques au milieu desquelles ils se trouvent, les bacilles résistent longtemps et se disséminent fort loin. Cornet a trouvé

(¹) Gebhardt, Exp. Untersuchungen über den Einfluss der Verdünnung auf die Wirksamkeit der tuberculosen Gifte. *Virchow's Archiv*. Bd CXIX, 1889.
(²) Bang, Om Tuberculose i Koens yver og om tuberculös Mälk. *Nord. med. Ark.*, 1884.

des bacilles sur les murs des chambres habitées par les tuberculeux, même en dehors des points contaminés par les expectorations. Sans doute par certaines précautions hygiéniques on peut arriver à restreindre les chances de transmission, mais on ne les supprime pas toutes. Ce qui augmente le danger des expectorations, c'est que les bacilles se trouvent dans des détritus animaux et végétaux et ces corps étrangers provoquent des réactions inflammatoires qui favorisent la tuberculisation. Il n'est pas sans intérêt de rappeler à ce propos que, dans les fonderies de fer, les vaches succombent fréquemment à la tuberculose, les particules métalliques facilitant l'infection par l'irritation qu'elles déterminent (Johne). Même chez l'homme, les professions exposant à l'inhalation des poussières prédisposent à la contamination tuberculeuse.

Des expériences nombreuses ont fait voir que l'inhalation est un moyen extrêmement sûr de contagionner les animaux, beaucoup plus sûr que l'ingestion. Les recherches de Tappeiner [1], poursuivies sur des chiens, ne laissent aucun doute à cet égard.

Les bacilles inhalés vont déterminer une broncho-pneumonie des extrémités (expériences de Thaon, Tappeiner); puis ils peuvent se généraliser, soit par la plèvre et le système lymphatique, soit par les veines pulmonaires et le système sanguin.

Les autres portes d'entrée du bacille sont moins importantes; les recherches de Verneuil, de M. Fernet ont bien mis en évidence la transmission par les *rapports génitaux*. MM. Cornil et Dobroklonsky ont pu donner la tuberculose à des cobayes femelles en injectant des bacilles dans leur vagin; ceux-ci se développaient sur le col utérin, alors même qu'on n'avait produit aucun traumatisme opératoire.

Le coït est loin de représenter la cause unique de la contagion entre conjoints; en dehors même de la dissémination des crachats desséchés, la contamination peut se produire par la salive, qui contient souvent des bacilles, et sert à l'infection, soit directement, soit indirectement, par l'usage des mêmes objets de table.

Il est encore d'autres cas où l'infection peut avoir lieu par *inoculation directe*. On en a publié plusieurs exemples, chez des enfants israélites, à la suite de la circoncision, pratiquée suivant le rite qui veut que l'opérateur arrête l'hémorragie par la succion. Tschernikoz a rapporté l'observation d'une femme qui se contamina en nettoyant le crachoir d'un phtisique. Mais c'est surtout à la suite de piqûres anatomiques qu'on observe des faits de ce genre; le cas bien connu de Laennec en est un exemple historique. Les recherches modernes ont démontré en effet que le tubercule anatomique est un véritable tubercule bacillaire. Remarquons en passant que l'inoculation directe peut se faire des bovidés à l'homme; une des observations les plus remarquables est celle que rapporte Pfeiffer : le vétérinaire Moser, de Weimar, se blessa en autopsiant une vache phtisique; 6 mois plus tard une tuberculose cutanée se développa au niveau de la cicatrice; la mort survint par phtisie pulmonaire, deux ans et demi après la blessure. Tscherning, Ponfick, ont cité des cas analogues.

Contrairement à ce qui a lieu pour les muqueuses, la peau intacte ne laisse pas passer le bacille, il faut qu'il existe une solution de continuité, si minime soit-elle (écorchure, égratignure).

[1] Tappeiner. Ueber eine neue Methode Tuberculose zu erzeungen. *Virchow's Arch.*, 1878. — Neue exp. Beiträge zur Inhalations-tuberculose. *Ibid.*, 1880.

Quant aux mouches, qui peuvent se charger de bacilles (Spillmann et Haushalter), elles servent bien plus à disséminer le virus qu'à l'inoculer directement. Il en est de même des vers de terre dans le corps desquels les bacilles peuvent, pendant fort longtemps, rester vivants et virulents (Lortet et Despeignes).

Nous étudierons dans un autre chapitre l'histoire de la transmission de la tuberculose de l'homme aux animaux. Quant à la contagion entre animaux de même espèce, elle est établie par les nombreuses épizooties survenues dans les étables ou dans les poulaillers.

On trouvera, dans les articles consacrés aux différentes manifestations de la tuberculose, des détails qui compléteront les notions générales que nous avons présentées. Nous devons encore faire remarquer qu'il n'y a pas de relation constante et absolue entre la voie d'introduction du bacille et sa localisation principale et même sa localisation primitive. Bien souvent, dans les cas de péritonite tuberculeuse, par exemple, on ne trouve pas, dans l'intestin, la lésion qui a dû servir de porte d'entrée. Ailleurs cette porte d'entrée ne peut même pas être soupçonnée. L'expérimentation nous permet encore de comprendre, ou du moins d'entrevoir la cause de cette apparente anomalie. Max Schüller [1] inocule la tuberculose en un point quelconque du corps et pratique un traumatisme du genou; l'infection va se localiser à ce niveau. MM. Cornil et Babès ont obtenu un résultat semblable en sectionnant le sciatique d'un côté. On peut donc réaliser des opportunités morbides par un mécanisme, beaucoup plus grossier sans doute que celui qui est mis en œuvre par la nature, mais jusqu'à un certain point assez comparable.

A l'étude de l'étiologie se rattache une question sur laquelle nous insisterons plus longuement, à cause de son grand intérêt scientifique et pratique; nous voulons parler de l'hérédité.

**Hérédité de la tuberculose.** — Il est d'observation vulgaire que les enfants issus de parents tuberculeux sont fréquemment frappés par la tuberculose. Mais c'est à M. Landouzy [2] que revient le mérite incontestable d'avoir montré combien sont nombreuses les victimes de la tuberculose dans les deux premières années de la vie. A la crèche de l'hôpital Tenon, 1 décès sur 3,6 est dû à la tuberculose, et, dans les cas de cette statistique, le diagnostic est appuyé sur l'autopsie. Du reste, la plupart des médecins qui observent dans des crèches arrivent à des conclusions analogues : MM. Hayem, Damaschino, Lannelongue [3] ont confirmé l'opinion de M. Landouzy, et M. Leroux [4] a pu recueillir 25 observations de tuberculose chez des enfants âgés de moins de trois mois.

Tels sont les faits incontestables; reste à donner l'interprétation. Nous nous trouvons en face de deux théories diamétralement opposées : pour les uns, c'est le terrain qui se transmet; pour les autres, c'est le bacille. A ceux qui s'éton-

[1] Schüller, Exp. Untersuchungen über die Genese der scrof. und tub. Gelenkentzündungen. *Centralb. f. Chirurgie*, 1878.

[2] Landouzy et Martin, Faits cliniques et expérimentaux pour servir à l'histoire de l'hérédité de la tuberculose. *Revue de Médecine*, 1883. — Landouzy et Queyrat, Note sur la tuberculose infantile. *Société méd. des hôpitaux*, 1886. — Landouzy, La première enfance envisagée comme milieu organique dans ses rapports avec la tuberculose. *Congrès de la tuberculose*, Paris, 1888.

[3] Lannelongue, Tuberculose externe congénitale et précoce. *Études sur la tuberculose, publiées sous la direction de M. Verneuil*, t. I, 1887.

[4] Leroux, La tuberculose du premier âge. *Ibid.*, t. II, 1888.

nent que le père puisse transmettre la tuberculose sans contagionner la mère, que la tuberculose puisse rester latente pendant des années et se manifester à un âge souvent assez avancé, on répond par l'exemple de la syphilis; les faits, nous dit-on, sont semblables dans les deux cas; pourquoi dès lors, ne pas admettre pour la tuberculose ce qui est vrai pour la vérole?

Voilà le raisonnement. Voyons maintenant les résultats fournis par la clinique et l'expérimentation (1).

Il existe quelques observations où les enfants ont succombé si rapidement, qu'on n'est guère tenté d'invoquer une contagion après la naissance. Mais ces faits peuvent laisser quelques doutes : on peut admettre que, chez un enfant prédisposé par hérédité, la tuberculose acquise marche rapidement et amène la mort en quelques semaines : ce serait une évolution semblable à celle qu'on observe chez les animaux inoculés dans les laboratoires.

Sans remonter aux observations anciennes, et partant douteuses de Laënnec ou Fodéré, on peut réunir un certain nombre de cas indiscutables. Les bacilles, arrivant par la veine ombilicale, peuvent se localiser dans le foie, ou, passant par le canal d'Aranzi, peuvent envahir la circulation générale et se disséminer dans l'organisme. On conçoit donc que les lésions soient très variables. Tantôt il s'est agi d'une tuberculose généralisée (Jacobi, Lehmann, Houl, Sabouraud), tantôt d'une tuberculose localisée aux capsules surrénales (Schmorl et Kockel), au cervelet (Demne), aux ganglions (Charrin), aux séreuses (Ruser) ou aux parties accessibles, comme dans les tuberculoses chirurgicales (Lannelongue, Reclus, Sabrazes, Lesage, Sarwey, Merkel). Comme il est facile de le prévoir, le poumon est rarement atteint. Quant au foie, contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, il n'a été envahi que 4 fois d'une façon exclusive ou prédominante (Ausset (2 obs.), Rindfleisch, Oustinoff).

La transmissibilité intra-placentaire est donc incontestable, mais elle paraît très rare dans l'espèce humaine; elle semble un peu plus fréquente chez les animaux et notamment chez les bovidés. Sur 1165 vétérinaires danois interrogés par Bang, 52 ont répondu avoir observé des tubercules chez des veaux nouveau-nés. Si la plupart des cas peuvent être récusés parce qu'il n'y est pas fait mention du critérium indiscutable, le bacille de Koch, ce reproche ne peut être adressé aux observations de Johne (2), de Malvoz et Brouwier (3). Sur des fœtus issus de vaches tuberculeuses, ces auteurs trouvèrent des tubercules, particulièrement dans le foie, et purent y déceler la présence de bacilles. Misselwitz, Bang ont rapporté des faits semblables. A l'autopsie d'une vache atteinte de tuberculose aiguë des séreuses, Csokor trouva un fœtus dont les ganglions abdominaux étaient caséeux et remplis de bacilles.

Cependant, même chez les bovidés, la tuberculose congénitale n'est pas fréquente. A Augsbourg, sur 232 466 veaux ayant de 2 à 4 semaines, Adam n'en trouva que 9 tuberculeux, ce qui fait une proportion de 1 pour 25 806. A Dresde, on en a observé 1 sur 57 500 (Johne), à Rouen, 1 sur 20 000 (Veyssière), à Lyon, 1 sur 8000 (Leclerc).

Pour compléter les données de l'observation, il fallait avoir recours à l'expé-

(1) On trouvera l'étude complète de la question dans la remarquable thèse de Kuss : *De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine*. Paris, 1898.
(2) Johne, Ein zweifelloser Fall von congenitaler Tuberculose. *Fortschr. d. Med.*, 1885.
(3) Malvoz et Brouwier, Deux cas de tuberculose bacillaire congénitale. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1889.

rience. Les résultats obtenus paraissent assez contradictoires; aux faits positifs de Landouzy et Martin on oppose les faits négatifs de Leyden, Straus, Grancher, Cornet, Galtier, Sanchez-Toledo(1). D'un autre côté, de Renzi(2), opérant sur 18 cobayes pleines, trouva des tubercules chez cinq fœtus. Pour qu'il y ait contamination, il faut que l'inoculation soit pratiquée au moins 54 jours avant la naissance des petits; dans plusieurs cas ceux-ci périssent dans le marasme sans être tuberculeux.

Quelle que soit, du reste, la solution définitive, il ne faudrait pas transporter intégralement à l'homme les résultats obtenus sur le cobaye : rien ne nous dit qu'il en serait de même. C'est ainsi qu'en opérant sur la souris blanche Gärtner a constaté que le bacille tuberculeux passe au fœtus; le même expérimentateur a vu les bacilles infecter l'œuf des serins tuberculeux, tandis que le résultat était négatif chez la poule. C'est là un nouvel exemple qui vient nous rappeler qu'il faut se garder de généralisation trop hâtive à la suite d'expériences poursuivies sur une seule espèce animale.

Reste une dernière question : un père tuberculeux peut-il procréer un enfant tuberculeux; autrement dit, le sperme peut-il servir de vecteur au bacille? Sur ce dernier point, l'accord n'a pu se faire. Kuss, soumettant à une critique serrée tous les faits publiés, conclut qu'en dehors de la tuberculose miliaire généralisée ou d'une tuberculose génitale le sperme ne contient pas de bacilles et qu'il n'y a pas un seul cas probant de tuberculose directement transmise par le père.

Dans les cas où les organes génitaux sont atteints et où le sperme contient des bacilles, on doit se demander si ceux-ci peuvent infecter l'ovule? La question est difficile à résoudre. Baumgarten, un des partisans les plus résolus et les plus autorisés de l'hérédité parasitaire de la phtisie, n'hésite pas à l'affirmer. Ayant fécondé artificiellement une lapine avec du sperme provenant d'un lapin tuberculeux, il trouva un bacille dans un ovule. Cette observation, fort curieuse, ne permet pas de conclusion; car on ne sait ce que serait devenu le bacille ni l'ovule : le bacille aurait pu ne pas proliférer, ou l'ovule aurait pu être tué par le microbe et ne pas se développer. Il est vrai que Baumgarten admet que les tissus du fœtus et du nouveau-né opposent une résistance considérable à l'agent infectieux, et, pour expliquer l'hérédo-tuberculose tardive, il soutient que des bacilles peuvent séjourner, sans amener d'accident, dans les ganglions et la moelle des os; plus tard, sous l'influence d'une cause occasionnelle, une inflammation ou un traumatisme, les tissus diminueraient de vitalité et se laisseraient attaquer par les microbes. Cette conception peut s'appuyer sur les recherches de MM. Landouzy et Martin et sur celles plus récentes de Birch-Hirschfeld et Schmorl(3); ces auteurs ont montré que chez des fœtus provenant de mères tuberculeuses, les organes en apparence sains contiennent parfois le bacille spécifique. On peut aussi, en faveur de l'hérédo-tuberculose tardive, invoquer les expériences de Maffucci, qui, en inoculant divers microbes dans des œufs de poule, a vu l'infection n'éclater qu'assez longtemps après l'éclosion.

Tels sont, brièvement résumés, les principaux faits qu'on peut invoquer pour

(1) Sanchez-Toledo, Transmission de la tuberculose de la mère au fœtus. *Archives de médecine exp.*, 1889.
(2) De Renzi, *La Tisichezza pulmonare*. Napoli, 1889.
(3) Schmorl und Birch-Hirschfeld Uebergang von Tuberkelbacillen aus dem mütterlichen Blute auf die Frucht. *Ziegler's Beiträge zur path. Anatomie*, 1891. (Ce travail est traduit dans la *Revue de médecine*, 1891, p. 431.)

ou contre la doctrine de l'hérédo-tuberculose. Malgré le grand nombre de travaux qu'on a publiés sur ce sujet, la réponse aux questions que nous avions à résoudre n'est pas près d'être donnée. Ce que nous savons, ce qui nous semble parfaitement établi par les observations de Landouzy, Queyrat, Hayem, Damaschino, Lannelongue, c'est que la tuberculose de la première enfance est loin d'être rare, c'est que les enfants issus de parents contaminés sont frappés par la maladie avec une fréquence désespérante. Le passage des bacilles est démontré par quelques observations, sans qu'on puisse dire actuellement quelles sont les conditions qui le favorisent ou le permettent. Peut-être faut-il chercher la cause de l'hérédo-tuberculose dans des altérations du placenta; quelques expériences démontrent en effet la virulence de cet organe et quelques observations prouvent qu'il contient parfois des tubercules. D'un autre côté, Birch-Hirschfeld et Schmorl, Chabry, Londe et Thiercelin, Bar et Renon ont démontré la présence de bacilles dans le sang provenant du placenta. On est conduit dès lors à se demander s'il ne faut pas étendre à la tuberculose les lois qui, d'après M. Malvoz, régissent le passage des bactéridies charbonneuses; le problème serait alors modifié : il faudrait déterminer les causes et la fréquence des altérations placentaires, ce qui n'est qu'un cas particulier dans l'histoire des localisations viscérales au cours des maladies infectieuses.

Il ressort d'un grand nombre de faits que la tuberculisation du placenta est fort rare, exceptionnelle même. La tuberculose innée doit donc aussi être une exception. Le plus souvent, la tuberculose infantile est une tuberculose acquise. Comme l'a très bien établi M. Kuss, la point d'entrée se trouve, dans la plupart des cas, au niveau de l'appareil respiratoire. Il se produit un petit tubercule d'inoculation suivi d'une adénopathie trachéo-bronchique. La lésion reste latente, jusqu'au jour où une cause nouvelle, diminuant la résistance de l'organisme, permet l'exaltation et la généralisation du bacille.

***Anatomie pathologique.*** — Les lésions tuberculeuses revêtent deux aspects principaux : elles peuvent se montrer sous forme de *granulations*, qui sont surtout caractéristiques quand on les examine sur les séreuses : ce sont de petites nodosités dures, saillantes, non énucléables, souvent entourées d'une zone vasculaire rougeâtre, dont les dimensions varient de $0^{mm},5$ à 2 ou $3^{mm}$; transparentes au début, elles deviennent plus tard opaques et jaunâtres à leur centre. Ailleurs, ce sont des masses isolées, arrondies, grises ou jaunes, ayant le volume d'un pois, d'une noisette ou même d'une noix (*tubercules de Laennec*) ou formant des dépôts opaques infiltrés dans les tissus (*masses caséeuses*).

Dans les deux cas, la lésion est essentiellement constituée par des amas de granulations dont on ne peut, à l'œil nu, constater la présence.

Aux deux types principaux il convient de rattacher certaines altérations qui, au premier abord, semblent absolument différentes. Nombre de scrofulides, les abcès froids, le lupus, les synovites à grains riziformes, sont de nature tuberculeuse; il en est de même pour certaines pleurésies, bien que l'examen du poumon ne semble révéler aucune lésion spécifique.

On peut se demander dès lors de quel droit on fait rentrer ces diverses manifestations morbides dans le cadre de la tuberculose, sur quel critérium on se base?

Aujourd'hui, la présence du bacille de Koch suffit pour affirmer la nature de l'altération que l'on étudie. Mais, depuis quelque temps déjà, les

recherches histologiques avaient considérablement étendu le domaine de la tuberculose. Ce n'était plus le corpuscule tuberculeux de Lebert qui servait de critérium; c'était la présence d'une cellule géante ou une disposition spéciale de diverses cellules qu'on désigne sous le nom de *tubercule élémentaire* ou de *follicule tuberculeux*. Sans doute la spécificité de cette lésion n'est pas parfaite, et l'on peut retrouver des altérations plus ou moins semblables en dehors de toute infection tuberculeuse; mais les travaux des micrographes eurent au moins le mérite de nous ramener à la théorie uniciste et de faire rattacher à la tuberculose diverses lésions qui lui appartiennent réellement.



Fig. 10. — Follicule tuberculeux schématique montrant les trois zones classiques et la disposition des bacilles.

Voyons donc en quoi consiste le follicule tuberculeux, et, pour cela, supposons un tubercule élémentaire idéal, en faisant abstraction du tissu dans lequel il s'est développé et des altérations qu'il a pu déterminer autour de lui.

**Follicule tuberculeux.** — Ce qui caractérise surtout le follicule tuberculeux, ce n'est pas tel ou tel élément cellulaire, c'est l'arrangement réciproque des différents éléments qui entrent dans sa constitution. Théoriquement, le follicule tuberculeux, tel que le concevaient Köster, Schüppel, Friedländer[1], est formé de trois zones (fig. 10) : au centre, une cellule géante, la *Riesenzelle* des auteurs allemands; autour d'elle, des cellules épithélioïdes et, à la périphérie, une couronne de cellules embryonnaires.

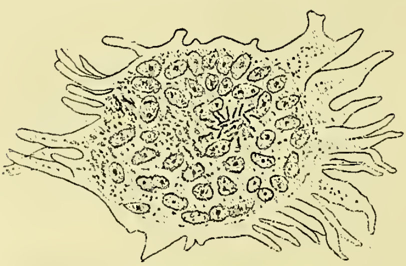


Fig. 11. — Cellule géante pourvue de prolongements rameux.

La *cellule géante* (fig. 10 et 11), regardée comme caractéristique par Schüppel, est constituée par une masse de protoplasma grenu contenant 20 ou 30 noyaux, situés à sa périphérie, où ils forment une couronne ou un croissant. La cellule elle-même est arrondie ou irrégulière, plate ou sphérique, souvent pourvue de prolongements rameux (fig. 11). D'après W. Cheyne, on voit parfois ces prolongements pénétrer dans les cellules épithélioïdes ou bien s'insinuer entre elles et gagner la périphérie en formant une sorte de réseau. Les noyaux des cellules géantes sont le plus souvent ovalaires et nucléolés; ailleurs ils sont allongés en boudins, contournés, sinueux; ailleurs encore ils ont la forme d'un fer à cheval, d'un Z. En employant de forts grossissements, on peut voir, dans quelques cellules, des figures karyokinétiques, en rapport avec la division indirecte des noyaux.

(1) Köster, *Virchow's Arch.*, 1869. — Schüppel, *ibid.*, 1872. — Friedländer, *Sammlung Kl. Vorträge*, 1891.

L'aspect des noyaux et leur disposition en couronne périphérique permettent de différencier la cellule géante tuberculeuse des myéloplaxes et des cellules géantes sarcomateuses.

On trouve souvent dans les cellules géantes des grains ronds ayant de $0^{\mu},2$ à $0^{\mu},3$, occupant le centre de l'élément anatomique, et remarquables par leur aspect brillant; leur peu de résistance aux alcalis et aux acides porte à penser que ce ne sont pas des spores. On décèle dans la plupart d'entre elles des bacilles, qui tantôt ne s'y trouvent qu'en petit nombre, tantôt sont en quantité tellement considérable que la cellule en est bourrée ; ils peuvent siéger au centre, ou s'accumuler à la périphérie; il ne semble donc pas qu'il y ait pour eux de situation bien définie. Koch suppose que les bacilles vivent plus longtemps que les cellules; plusieurs générations pourraient s'y rencontrer. Ces bacilles peuvent se colorer comme d'habitude; ailleurs, au contraire, ceux qui occupent le centre des cellules semblent altérés ou morts. C'est ce qui a conduit Metchnikoff (1) à admettre que les cellules géantes, de même que les cellules épithélioïdes, rentrent dans la catégorie des phagocytes.

Parmi les bacilles contenus dans les cellules géantes, il en est qui se colorent mal quand on emploie la double coloration par la fuchsine et le bleu; au lieu de rester rouges, comme les bacilles normaux, ils prennent une teinte rose pâle, violette, bleuâtre; quelques-uns sont incolores; d'autres sont entourés d'une capsule; sur plusieurs points le bacille semble disparaître, tandis que la capsule devient plus nette et prend une teinte jaunâtre. Il se produit ainsi des espèces de boudins au milieu desquels on peut encore retrouver un bacille sous forme d'un trait peu apparent ; ces boudins se réunissent et constituent des amas d'un jaune ambré.

Ainsi on ne peut pas dire que les cellules géantes digèrent les bacilles puisque ceux-ci ne sont pas liquéfiés; mais ils se trouvent isolés par une masse qui résiste à l'action des acides et des alcalis; c'est un enkystement analogue à celui qu'on observe chez quelques infusoires.

Ces faits ont été observés par Metchnikoff sur le spermophile, petit rongeur très abondant en Russie. Chez cet animal l'évolution de la tuberculose est lente et chronique; chez le lapin lui-même, où les cellules géantes sont moins volumineuses et moins faciles à étudier que chez le spermophile, on peut observer des faits semblables à ceux que nous venons de décrire, quand la durée de la maladie a été suffisamment longue.

La zone moyenne est constituée par des *cellules épithélioïdes*, assez volumineuses; les noyaux sont arrondis ou ovalaires; le protoplasma est abondant, un peu granuleux. Ces cellules épithélioïdes renferment souvent un ou deux bacilles; il semble qu'elles périssent quand les parasites deviennent plus abondants.

Les cellules périphériques sont de simples *cellules embryonnaires*, ne présentant rien de particulier; elles sont très nombreuses et tassées les unes contre les autres. Ce sont de petits éléments arrondis, ayant 4 à 9 μ, remarquables par leur volumineux noyau et le peu d'abondance de leur protoplasma; au milieu de ces cellules, on trouve quelques éléments fusiformes qui représentent un stade plus avancé que les précédentes.

(1) Metchnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. *Arch. f. Pathol. Anat. und Physiol.*, Bd CXIII, 1888.

[G.-H. ROGER.]

Le follicule élémentaire n'est pas toujours constitué d'une façon aussi complète que celui que nous venons de décrire; au début, on ne trouve qu'un amas de cellules rondes; à une période avancée, les cellules épithélioïdes peuvent manquer et la lésion se réduit à une cellule géante entourée d'éléments embryonnaires.

Les différentes cellules qui constituent le tubercule élémentaire sont soudées par une *gangue intermédiaire*; on supposait autrefois que c'était une substance amorphe; Rindfleisch, Wagner, Schüppel y avaient décrit un tissu réticulé (tubercule cytogène de Wagner); mais on leur objectait que le réticulum n'était qu'un artifice de préparation. Il semble aujourd'hui qu'il faille admettre l'existence de linéaments fibroïdes ou fibrillaires; quelquefois même, d'un réticulum analogue à celui des ganglions lymphatiques. Champeil[1] a trouvé du tissu adénoïde autour des tubercules et il a signalé une coque lamelliforme servant à envelopper plusieurs nodules primitifs. Baumgarten décrit également une capsule autour des tubercules, et un tissu aréolaire formé de fibrilles conjonctives; au centre du néoplasme, le réseau se réduirait à quelques fibrilles. D'après cet histologiste, la capsule se formerait plus tard : à ce moment on n'observerait plus de figures karyokinétiques; mais il se produirait un envahissement de la néoplasie par des cellules lymphatiques: c'est l'époque où le tubercule subit la transformation caséeuse.

Notons que, d'après les recherches de Freund, le tissu tuberculeux renferme une substance qui donne les réactions de la cellulose et présente la même résistance aux acides.

Le tubercule est une production *non vasculaire*; c'est là un caractère fort important. Au début, quand il n'existe qu'un simple amas de cellules, on peut encore trouver des vaisseaux perméables; ceux-ci s'oblitèrent plus tard et disparaissent; leur lumière est occupée par un coagulum granuleux de fibrine, emprisonnant dans ses mailles des globules blancs qui se sont accumulés près de la paroi, où ils forment une sorte de couronne. Cette oblitération vasculaire a été diversement appréciée; on a invoqué tantôt une compression du vaisseau (Rindfleisch), une coagulation du sang (Chauveau), tantôt au contraire une altération primitive de la paroi, une endo-capillarite (H. Martin).

Autour du point irrité, les vaisseaux se dilatent, poussent des prolongements; mais ces néoformations ne sont pas viables, elles meurent sur place.

**Histogenèse du tubercule.** — Avant d'étudier de quelle façon les follicules se disposent et se réunissent pour constituer les diverses lésions tuberculeuses, nous devons nous demander comment se développe la lésion élémentaire et d'où proviennent les différentes parties qui entrent dans sa composition.

Nous n'avons plus à discuter actuellement quels sont les points de l'économie où peuvent se produire des tubercules. Comme le disent très bien Hérard, Cornil et Hanot[2], les tubercules se développent dans toutes les parties de l'organisme, aussi bien dans les parenchymes que dans le tissu conjonctif ou le système vasculaire. Mais, quel que soit le point où ils se fixent, les bacilles peuvent pénétrer de deux façons : tantôt ils proviennent de l'extérieur : par

(1) Champeil, Note sur le tissu réticulé des granulations tuberculeuses du poumon. *Arch. de physiologie*, 1881.
(2) Hérard, Cornil et Hanot, La phtisie pulmonaire, 2e éd. Paris, 1888.

exemple par inoculation, ingestion ou inhalation; tantôt, partis d'un foyer primitif, ils vont se répandre dans l'organisme, en suivant la voie lymphatique ou veineuse. On peut donc admettre, d'après leur origine, deux variétés de tubercules, les exogènes et les endogènes. Ce sont surtout les tubercules endogènes qui ont fixé l'attention des observateurs.

Les méthodes de recherches ont été bien différentes avant et après la découverte de Koch. Pendant la période qu'on peut appeler pré-bactérienne, on fit des descriptions anatomo-pathologiques aussi détaillées et aussi exactes que possible. Quand le germe spécifique de la maladie fut connu et cultivé, on put, en l'inoculant aux animaux, observer jour par jour l'édification du néoplasme tuberculeux, sans risquer de considérer comme essentiels des processus accessoires et secondaires, de regarder comme spécifiques des altérations banales et communes à d'autres maladies.

*Période pré-bactérienne.* — Dès les premières recherches on avait noté l'importance des éléments lymphatiques dans la genèse et la constitution du tubercule. Virchow et ses élèves le classent parmi les lymphomes. Klebs, Köster le font naître dans les réseaux lymphatiques, Wagner insiste sur son analogie de structure avec les ganglions lymphatiques (*tuberculose cytogène*), Hip. Martin, Kiener l'assimilent aux plaques laiteuses de l'épiploon.

Cependant on recherchait un élément spécifique qui permît de distinguer le tubercule des néoplasmes analogues. Langhans crut l'avoir trouvé quand, à la suite de Rokitansky, il décrivit la cellule géante et la différencia des myéloplaxes et des cellules sarcomateuses. Pour Shüppel l'absence de vaisseaux et la présence de cellules géantes sont la caractéristique du tubercule.

Bientôt de nouveaux travaux vinrent démontrer que les cellules géantes et épithélioïdes ne sont nullement spécifiques. Heidenhain, Weiss, Baumgarten, Ziegler, produisirent ces éléments en insérant des corps étrangers dans le tissu cellulaire sous-cutané. Laulanié observa chez le chien des granulations qui avaient l'aspect et la structure du tubercule, et étaient causées par le *strongylus vasorum*; Hip. Martin détermina des granulations pulmonaires par inoculation intra-veineuse de poudres inertes.

Tout en discutant sur la valeur diagnostique de la cellule géante et des cellules épithélioïdes, les auteurs cherchèrent à se rendre compte du mode de formation de ces éléments. Dès le principe, Langhans posa le problème; il admit deux hypothèses possibles : ou la cellule géante se développe aux dépens d'une seule cellule altérée et modifiée, ou bien elle est constituée par la réunion et la confluence de plusieurs cellules. Considérée par Köster comme le résultat de la prolifération de l'endothélium vasculaire, par Ziegler comme se développant aux dépens de leucocytes, la cellule géante a été attribuée par Shüppel à l'hypertrophie d'un globule blanc émigré, puis à des altérations des vaisseaux. Cette origine vasculaire, admise par Cornil, a été mise en doute par Malassez. Brodowsky et Kiener pensaient que la cellule géante se développe aux dépens de cellules vaso-formatrices. Charcot et Gombault soutinrent qu'elle est constituée par des amas de cellules qui se fusionnent.

Telles étaient les opinions des auteurs sur l'histogenèse du tubercule, lorsqu'en 1882 la découverte du bacille de la tuberculose par Koch vint modifier, en les précisant, nos connaissances sur la tuberculose. L'élément spécifique

qu'on n'avait pu trouver par les constatations anatomiques, la bactériologie nous le faisait connaître.

*Période bactérienne.* — A partir de ce moment, deux grandes théories sont en présence. Suivant les uns, le néoplasme tuberculeux est constitué uniquement par les cellules migratrices accourues pour englober le microbe ; le tubercule est en quelque sorte une production surajoutée, développée aux dépens des cellules protectrices appelées au point lésé. Pour d'autres, il est formé par les cellules constitutives des tissus (cellules épithéliales, cellules fixes du tissu conjonctif, endothélium vasculaire, etc.) et doit être attribué à la transformation sur place des éléments préexistants.

Parmi les partisans de la première théorie, il faut citer en première ligne Koch lui-même. Le bacille englobé par la cellule migratrice est transporté par elle dans les organes, et Koch n'est pas éloigné de croire que les mêmes cellules donnent naissance aux cellules épithélioïdes et aux cellules géantes.

Si Koch n'ose se prononcer, Metchnikoff est tout à fait affirmatif. Les éléments issus du feuillet moyen, qui sont chargés de la fonction phagocytaire, englobent et digèrent le bacille tuberculeux. Bien plus, les cellules géantes et épithélioïdes qu'il a étudiées après inoculation de tuberculose aviaire à un petit rongeur, le spermophile, auraient également des propriétés phagocytaires. Cette dernière proposition est d'ailleurs contestée par nombre d'auteurs. Plus tard, Gilbert et Girode, Yersin constatent également que le tubercule se développe aux dépens des cellules migratrices. Borrel, étudiant l'histogenèse du tubercule dans le poumon et le rein à l'aide d'inoculations de cultures de tuberculose humaine, voit les bacilles englobés par les leucocytes polynucléaires; mais ces derniers meurent rapidement et sont remplacés par les leucocytes mononucléaires qui s'emparent à leur tour des bacilles et se transforment en cellules épithélioïdes et géantes. Josué, inoculant des cultures de tuberculose humaine et aviaire dans la moelle osseuse du lapin, constate le même processus et détermine chez cet animal des lésions qui sont circonscrites avec la tuberculose humaine et diffuses avec l'aviaire.

Les partisans de l'édification du tubercule par les cellules fixes des tissus s'appuyent également sur des recherches expérimentales. Baumgarten est un défenseur acharné de cette théorie. Inoculant des fragments de substance tuberculeuse dans la chambre antérieure de l'œil, chez le lapin, il voit les cellules fixes se diviser par karyokinèse pour donner naissance aux cellules épithélioïdes et géantes. Ce n'est que secondairement que les leucocytes interviennent et envahissent le néoplasme constitué par les éléments, issus par division indirecte, des cellules fixes préexistantes du tissu. Le tubercule se formerait dans tous les organes par un processus analogue. Baumgarten, qui n'admet pas la phagocytose, prétend que les bacilles ne sont pas englobés par les cellules. Pour Kostenitch et Volkow, les cellules fixes donnent naissance aux cellules du tubercule qui est envahi par des poussées leucocytaires successives; suivant ces auteurs, les cellules englobent les bacilles. Straus se montre également partisan de la théorie de l'édification du tubercule par les cellules fixes.

Quant à la cellule géante, suivant les uns, elle se développe aux dépens d'une seule cellule : sous l'influence d'une irritation trop faible pour amener sa division, ses noyaux se multiplient et restent englobés dans le protoplasma

hypertrophié et indivis (Koch, Weigert, Baumgarten). Pour d'autres, la cellule géante est constituée par la coalescence de plusieurs cellules, ou par la pénétration de leucocytes dans les masses de protoplasma dégénéré, ou par ces deux processus simultanément (Arnold, Yersin, Borrel, Kostenitch et Volkow, Josué).

Enfin le réticulum du tubercule, attribué par Friedlander à un artifice de préparation, semble bien constitué par la trame fondamentale du tissu.

Il existe donc deux théories en présence sur l'histogenèse du tubercule; elles s'appuyent toutes deux sur des faits expérimentaux bien observés. Aussi peut-on supposer qu'elles contiennent toutes les deux une part de vérité et est-on conduit à se demander si on ne pourrait arriver à les concilier. Josué fait remarquer, à ce propos, que, sous le nom de cellules fixes des tissus, on a confondu les cellules fixes du tissu conjonctif, qui jouent certainement un rôle phagocytaire, et les cellules épithéliales. Selon lui, ce sont les cellules mésodermiques, leucocytes, cellules fixes du tissu conjonctif qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par les microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales voisines et leur faire également subir la dégénérescence épithélioïde. Au point de vue histologique, toutes les cellules concourent donc à former le tubercule; au point de vue de la lutte contre le germe, les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

Au moment de l'arrivée du bacille, des leucocytes polynucléaires cherchent à l'englober; mais ils meurent rapidement et ce sont les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif qui s'emparent du germe. Deux évolutions sont possibles : ou l'organisme triomphe immédiatement et le tubercule ne se produit pas; ou bien la victoire reste au bacille et alors deux phases successives surviennent : dans la première, les cellules se transforment en éléments épithélioïdes et le tubercule est constitué; dans la deuxième, le tubercule lui-même subit la désintégration caséeuse. A ce moment encore, l'organisme peut remporter une victoire tardive : si les nombreux leucocytes qui entourent le foyer et y pénètrent restent le plus souvent impuissants, il est un autre procédé qui peut déterminer la limitation de la lésion et la mort du bacille enfermé dans les altérations qu'il a produites : c'est la sclérose qui envahit le tubercule.

Jusqu'ici nous ne nous sommes occupés que des déterminations locales du bacille de Koch au point où il se trouve en contact avec les cellules des tissus. Mais là ne se borne pas son action, comme on peut s'en convaincre en étudiant les modifications qui se produisent dans la moelle des os, en dehors de toute localisation ostéo-médullaire. Josué a reconnu en effet, que, s'il existe des lésions tuberculeuses en un point quelconque de l'organisme, il se produit dans la moelle osseuse une abondante prolifération cellulaire. Les modifications de ce tissu, en rapport avec la défense de l'organisme, s'observent également chez l'homme et chez les lapins qui ont été inoculés en des régions éloignées de l'os, ou ont été soumis à des injections sous-cutanées de tuberculine.

**Structure des granulations et des masses caséeuses.** — Après avoir étudié la structure et le mode de formation du follicule élémentaire, il nous sera facile de comprendre la constitution des granulations, des tubercules proprement dits et des masses caséeuses.

La *granulation grise* est généralement formée de plusieurs follicules tuberculeux. Wagner et Charcot admettent dans les follicules composés autant de follicules simples qu'il y a de cellules géantes.

Les *tubercules* proprement dits, plus volumineux que les granulations grises, sont essentiellement constitués par l'union de plusieurs tubercules élémentaires, mais la partie centrale subit une modification que nous étudierons plus loin et qu'on désigne sous le nom de dégénérescence caséeuse. A la périphérie on trouve de nombreuses cellules embryonnaires, analogues à celles qui s'observent dans la zone externe des follicules. La zone moyenne est remarquable par la présence de cellules géantes, disposées en couronne autour de la masse centrale dégénérée; les cellules géantes peuvent être entourées de cellules épithélioïdes. Cette agglomération possède donc une certaine individualité: ce ne sont pas des follicules juxtaposés, indépendants, subissant la dégénérescence chacun pour son compte; c'est une véritable unité pathologique dont le centre dégénère.

On peut appliquer à l'*infiltration* tuberculeuse ce que nous venons de dire du tubercule : ce sont des granulations confluentes très rapprochées et réunies par des cellules embryonnaires. Suivant que la masse sera formée par des granulations ou des tubercules caséeux, on aura affaire à de l'infiltration grise ou à de l'infiltration jaune. Comme le dit M. Grancher, tout tubercule est constitué par deux zones, une centrale caséeuse et une périphérique embryonnaire : en étudiant de plus près l'évolution des lésions, on reconnaît que le tubercule a une double tendance, fibreuse et caséeuse.

La *caséification* est précédée d'un stade que M. Grancher désigne sous le nom de *dégénérescence vitreuse* : les cellules géantes et épithélioïdes perdent leurs noyaux, deviennent vitreuses, homogènes, se soudent et se fusionnent; on se trouve ainsi en présence d'une masse transparente, avec des craquelures qui lui donnent l'aspect d'une mosaïque irrégulière. Cette substance spéciale rappelle un peu la matière amyloïde, mais elle n'en présente pas les réactions. Les noyaux se détruisent après le protoplasma; aussi pendant quelque temps, sur les préparations colorées au picro-carmin, apparaissent-ils sous l'aspect de points rouges disséminés.

Bientôt la masse transparente devient opaque : c'est la transformation caséeuse dans laquelle on ne distingue plus aucun élément cellulaire différencié; les bacilles eux-mêmes semblent subir le sort des cellules animales; on n'en trouve qu'un fort petit nombre.

Cette transformation caséeuse, longtemps regardée comme spécifique, peut faire défaut chez l'homme et surtout chez les animaux; elle peut se rencontrer dans des processus différents et particulièrement dans la syphilis.

On a voulu la rattacher à une oblitération vasculaire; mais nous avons rappelé qu'elle pouvait s'observer dans les néoplasies syphilitiques, où les vaisseaux restent perméables. Il est donc plus probable qu'elle est en rapport avec des sécrétions microbiennes et qu'elle se produit sous l'influence de substances solubles provenant du bacille, comme tendent à le démontrer certains faits expérimentaux (V. p. 766).

La masse caséeuse se ramollit, surtout quand elle est en communication avec l'extérieur; elle peut subir une véritable transformation purulente, résultant parfois d'une infection mixte, c'est-à-dire d'une contamination par des bactéries pyogènes.

Ailleurs, le tubercule subit la métamorphose scléreuse : c'est une tendance vers la guérison : il se transforme en un petit nodule dur, formé de tissu fibreux homogène, renfermant quelques cellules rondes atrophiées ; des vaisseaux se développent dans la zone embryonnaire où l'on retrouve encore des cellules géantes. Par points, la matière caséeuse s'enkyste ; d'autres fois elle se résorbe. Enfin le tubercule peut s'infiltrer de sels calcaires ou subir la transformation pigmentaire.

***Évolution de la tuberculose chez les animaux.*** — Chez les animaux, la tuberculose est presque toujours pure ; le bacille de Koch n'est généralement pas associé à d'autres agents. Néanmoins les manifestations diffèrent sensiblement suivant les espèces et suivant les sujets.

C'est la tuberculose des *bovidés* qui présente le plus d'intérêt, parce que ces animaux sont assez souvent atteints et sont considérés comme représentant pour l'homme une importante cause de contamination.

Rare dans les contrées polaires, la tuberculose sévit surtout dans les pays chauds, en Italie particulièrement, où elle revêt les caractères d'un véritable fléau. Contrairement aux assertions de Lydtin, il ne semble pas que la tuberculose bovine soit très fréquente en Algérie [1]. En Allemagne, on l'observe aux abattoirs dans la proportion de 2,44 pour 100 à Munich, 3,4 à Mulhouse et 4,57 à Berlin. Dans les abattoirs de la Haute-Silésie, on trouve 0,13 pour 100 pour les veaux, 1 pour les taureaux, 1,87 pour le jeune bétail, 7,31 pour les bœufs et 9,54 pour les vaches. Sonnenberger affirme que dans certaines régions il y a dans les étables 40 à 60 pour 100 d'animaux tuberculeux.

Même dans les contrées, où elle sévit avec le plus d'intensité, la tuberculose est exceptionnelle chez les animaux jeunes ; la proportion moyenne chez le veau est inférieure à 1 pour 1000.

L'infection tuberculeuse se traduit tantôt par une maladie générale, frappant les séreuses et rappelant assez bien la granulie humaine ; tantôt par des lésions pulmonaires ou abdominales. Dans quelques cas enfin, les bacilles se cantonnent en un point, donnant naissance à une tuberculose locale.

La tuberculose pulmonaire, désignée sous le nom de *pommelière*, et rattachée autrefois à la syphilis, sous le nom de « maladie française du gros bétail », représente sans contredit la forme la plus fréquente de la maladie. Sa nature fut démontrée expérimentalement par Gerlach [2]. Bientôt Klebs reproduisit la maladie en injectant au veau des matières tuberculeuses provenant de l'homme. Baumgarten, en inoculant de la pommelière dans la chambre antérieure de l'œil à des lapins, obtint les mêmes résultats qu'avec la tuberculose humaine. Enfin les recherches de Baumgarten et de Koch semblèrent lever tous les doutes, en démontrant dans les lésions la présence du bacille caractéristique.

Dans ces derniers temps, on a voulu diminuer la confiance accordée aux réactions colorées pour la détermination du bacille tuberculeux. Gibbes et Schurly [3] prétendent que la tuberculose des bovidés est différente de celle de l'homme ; les bacilles y seraient plus petits et renfermés dans des cellules. Ces

[1] TEXIER et COCHEZ, La tuberculose bovine dans l'Afrique du Nord. *Études sur la tuberculose, publiées sous la direction de M. Verneuil*, t. I, 1887.

[2] GERLACH, Ueber die Impfbarkeit der Tuberculose und der Perlsucht bei Thiere. *Virchow's Arch.*, 1870.

[3] GIBBES and SCHURLY, An investigation into the etiology of phtisis. *Amer. Journ. med. se.*, 1890.

caractères semblent un peu fragiles pour faire admettre une distinction absolue : c'est la pathologie expérimentale qui, seule, pourra résoudre le problème sans cesse renaissant de l'unicité de la tuberculose chez les diverses espèces animales.

La pommelière débute par l'apparition de petits tubercules miliaires, gris, transparents. Ceux-ci, en se réunissant, forment des amas plus volumineux, et finalement des masses mamelonnées, marbrées de jaune, qui s'infiltrent rapidement de sels calcaires (phtisie calcaire de Delafond, phtisie perlée, *Perlsucht* des auteurs allemands). Dans quelques cas, tout un lobe est envahi, pouvant peser 5, 6 et même 10 kilos. Les bronches sont dilatées et pleines de pus; les plèvres épaissies, couvertes de fausses membranes et de tubercules; les ganglions médiastins volumineux. La rapidité de l'infiltration calcaire, qui explique la rareté du ramollissement et des cavernes, donne un aspect un peu spécial à la tuberculose des bovidés. Pourtant on a observé une évolution semblable chez l'homme (Kirstein, Troje) et chez le lapin (Troje).

En même temps que ces lésions pleuro-pulmonaires, on trouve des altérations tuberculeuses dans le péritoine, le péricarde, le foie qui est souvent atteint, la rate, les reins, les organes génitaux et, beaucoup plus rarement, l'intestin où elles se traduisent par des ulcérations. Les altérations des méninges ne sont pas communes; il est exceptionnel d'observer des localisations osseuses, articulaires ou cutanées.

Parmi les tuberculoses locales, la plus importante est celle des mamelles. En moins d'un an, Bang en a observé 7 cas à Copenhague; en France elle n'a été que rarement signalée. Cette localisation tuberculeuse est compatible avec un bon état général et se caractérise par une tuméfaction et une induration de la glande. L'examen bactériologique démontre dans le lait la présence de bacilles; remarquons, du reste, que plusieurs observations établissent que les bacilles peuvent passer dans le lait, même quand il n'existe pas d'altération mammaire.

La tuberculose est assez fréquente chez le *porc*; suivant les pays, elle oscille, dit-on, entre 1 et 0,1 pour 1000. Ces chiffres, donnés d'après les abattoirs, sont beaucoup trop faibles; car, les animaux, maigrissant rapidement, sont tués clandestinement et leur viande est mise en vente. On observe, chez le porc, de la tuberculose des voies digestives, plus rarement de la pneumonie caséeuse ou des adénopathies cervicales.

Contrairement aux assertions de quelques auteurs, les *moutons*, les *chèvres*, les *brebis* peuvent être inoculés expérimentalement et naturellement contaminés.

La tuberculose est rare chez le *cheval*; elle détermine chez cet animal soit des pneumopathies analogues à celles de l'homme et du bœuf, soit des lésions abdominales, soit même des altérations cutanées, ressemblant à de la lymphadénie (Nocard).

On connaît la fréquence de la tuberculose du *singe*. Cet animal, très sensible à l'inoculation du virus, comme l'ont montré les recherches de Dieulafoy et Krishaber[1], devient spontanément tuberculeux dans la proportion de 25 pour 100, d'après les relevés du jardin zoologique de Londres. La tuberculose du singe est remarquable par sa tendance à se généraliser et à produire des masses demi-liquides. L'infection frappe surtout les poumons et le foie; puis elle envahit les reins, la rate, plus rarement l'intestin. Dans un cas que nous avons observé, il s'était produit un véritable mal de Pott.

(1) Dieulafoy et Krishaber, Sur l'inoculabilité de la tuberculose chez le singe. *Bull. de l'Acad. de médecine*, 1882.

Les belles recherches de Cadiot [1] ont établi que la tuberculose du *chien* est très fréquente. L'opinion inverse a été soutenue, parce que, chez cet animal, les lésions offrent souvent l'aspect des productions néoplasiques; les gros foyers développés dans la rate, le foie, les épaississements de la plèvre et du péritoine ont été longtemps considérés comme des tumeurs cancéreuses et le microscope complétait la confusion en montrant une structure analogue à celle du sarcome et du lymphadénome. Dans quelques cas, cependant, les lésions sont semblables à celles qu'on observe chez l'homme; on rencontre des cavernes pulmonaires ou des altérations de l'appareil urinaire.

Chez le *chat* comme chez le chien, la tuberculose est généralisée ou localisée aux organes du thorax ou de l'abdomen. On trouve d'ordinaire de volumineuses adénopathies mésentériques indiquant que le virus a pénétré par l'intestin.

Les *petits rongeurs*, lapins, et cobayes, qui servent si souvent à l'étude expérimentale de la tuberculose, ne sont presque jamais atteints spontanément. Les prétendus tubercules spontanés sont dus à des coccidies ou à divers microbes différents de celui de Koch; nous en parlerons à propos des pseudo-tuberculoses. Koch a pu voir quelques lapins contracter la tuberculose par contagion; on trouvait dans les poumons des foyers caséeux et même de petites cavernes; mais le fait est rare et, d'ailleurs, le lapin se montre assez résistant aux inoculations tuberculeuses, du moins quand on les fait sous la peau. Au contraire le *cobaye* y est très sensible, c'est le vrai réactif vivant de la tuberculose. Chez ces deux animaux, les lésions sont semblables et consistent essentiellement en des granulations miliaires disséminées dans le foie et la rate et accessoirement dans les poumons.

Tout le monde est d'accord aujourd'hui pour considérer comme relevant d'un même microbe toutes les tuberculoses des mammifères. A la suite de quelques recherches expérimentales, on avait cru que la tuberculose des oiseaux était due à un agent tout à fait spécial, à un bacille d'espèce particulière. Cette opinion est abandonnée; mais il faut reconnaître que le bacille aviaire, par ses propriétés pathogènes, diffère du bacille humain; il en représente une variété bien distincte.

La *tuberculose des oiseaux* doit être étudiée séparément chez les gallinacés et chez les psittacés.

Chez les *gallinacés*, la maladie est très fréquente. D'après Zurn, la tuberculose entre pour un dixième dans la mortalité des poules; elle sévit sous forme d'épizooties, qui déciment rapidement les basses-cours; la propagation s'explique par la présence de bacilles dans les excréments, comme nous l'avons montré, avec Cadiot et Gilbert. A l'autopsie des animaux, on trouve constamment de nombreuses granulations dans le foie et la rate; dans la moitié des cas, il existe des tubercules ou des ulcérations de l'intestin. Les reins et les poumons sont presque toujours intacts. Le tissu cellulaire sous-cutané, les os, les articulations sont assez souvent envahis.

Dans de nombreuses expériences poursuivies avec MM. Cadiot et Gilbert [2],

(1) Cadiot, *Tuberculose du chien*, 1 vol. Paris, 1892.

(2) Cadiot, Gilbert et Roger, Contribution à l'étude de la tuberculose aviaire, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 28 juillet 1891. (On trouvera dans ce mémoire, outre l'exposé de nos recherches personnelles, une étude complète de la tuberculose aviaire.) — Inoculabilité de la tuberculose des mammifères aux galinacés. *Soc. de biologie*, 7 décembre 1895. — Inoculabilité de la tuberculose des gallinacés aux mammifères. *Ibid.*, 8 février 1896. — Unicité des tuberculoses humaine et aviaire. *Ibid.*, 8 février 1896.



[G.-H. ROGER.]

nous avons étudié la virulence des lésions tuberculeuses développées spontanément chez les gallinacés. Voici le résumé des résultats que nous avons obtenus.

La tuberculose aviaire s'inocule facilement aux gallinacés.

L'inoculation au lapin réussit également bien. Ce mammifère est beaucoup plus sensible au virus aviaire qu'au virus humain; le plus souvent il succombe en trois mois et, à l'autopsie, on trouva tous les viscères farcis de granulations.

Contrairement à la tuberculose humaine, le virus aviaire est peu actif pour le cobaye. Nos expériences qui ont porté sur 52 cobayes, établissent que le bacille aviaire ne produit souvent aucune lésion; ou bien il donne lieu à un abcès caséeux, ou bien il suscite le développement de quelques rares tubercules viscéraux ayant une grande tendance à subir la transformation fibreuse. Mais, dans plusieurs cas, nous avons obtenu des poussées de granulations miliaires identiques à celles que détermine le virus des mammifères. C'est ce qui eut lieu notamment dans une de nos expériences où la tuberculose provenant d'un faisan, fut réinoculée en série pendant cinq années consécutives.

Dans d'autres recherches, nous avons étudié l'inoculabilité de la tuberculose des mammifères aux oiseaux : 86 poules furent mises en expérience; sept d'entre elles contractèrent la maladie et purent la transmettre à deux autres poules. L'immunité de ces oiseaux n'est donc pas absolue; mais les résultats positifs sont absolument livrés au hasard; leur déterminisme échappe. Toutes les tentatives que nous avons faites pour préciser les conditions qui favorisent l'infection tuberculeuse, notamment l'abaissement de la température, les associations microbiennes, le traumatisme concomitant, n'ont pas donné de résultats constants.

Le bacille des mammifères peut conserver, dans l'organisme de la poule, ses caractères originels ou bien devenir apte à se transmettre en série chez les gallinacés, tout en gardant parfois, de son origine, la possibilité de reprendre chez les animaux qui, comme le chien, sont peu sensibles au virus aviaire.

Nos résultats, contredits par Straus et Gamaléïa (¹) ont été pleinement confirmés par les importantes recherches de Courmont et Dor (²). Ils démontrent que si certains animaux sont plus sensibles à l'une des deux variétés de tuberculose, tous peuvent être infectés par l'un et l'autre virus. En tenant compte de ce fait et des transformations que peuvent subir les propriétés pathogènes des bacilles, dans les inoculations en série ou dans les cultures artificielles, on arrivera à conclure à l'unicité de la tuberculose.

On ne peut pas non plus s'appuyer sur les caractères des cultures pour admettre que la tuberculose aviaire est une espèce distincte de la tuberculose humaine (³). Si le bacille aviaire est plus résistant, s'il pousse plus facilement sur l'agar glycériné, et s'il donne des cultures humides et plissées, tandis que les colonies formées par le bacille humain sont sèches et écailleuses, on peut, comme l'a montré M. Grancher, obtenir des cultures humaines à caractère aviaire et réciproquement. D'ailleurs Fischel a réussi à transformer le bacille humain en bacille aviaire. D'un autre côté, on a isolé des bacilles à caractère aviaire dans des lésions spontanées du bœuf et de l'homme (Kruse, Pansini).

(¹) Straus et Gamaleïa, Recherches expérimentales sur la tuberculose. *Archives de médecine expérimentale*, 1891.

(²) Courmont et Dor, Tuberculose aviaire et tuberculose des mammifères. *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1891.

(³) Maffucci, Die Hühnertuberculose. *Zeitschrif f. Hygiène*, 1892.

Tous ces résultats abaissent la barrière qu'on a voulu établir entre les deux virus et nous ramènent à l'ancienne conception de l'unicité de la tuberculose en la complétant par la notion nouvelle de plusieurs variété d'une espèce bacillaire unique.

Les recherches que nous avons poursuivies avec MM. Cadiot et Gilbert (¹) ont encore établi que la tuberculose des gallinacés offre des caractères histologiques très particuliers : chez la poule, la lésion est essentiellement constituée par une masse vitreuse qu'entoure une bordure de cellules épithélioïdes spéciales, rangées perpendiculairement à la zone vitreuse et pourvues de noyaux multiples, réunis à l'extrémité la plus éloignée de cette zone. Chez le faisan, l'aspect est tout autre; c'est un amas de cellules épithélioïdes, qui subissent une régression moléculaire dans la partie centrale du néoplasme; autour d'elles se forme un anneau conjonctif qui s'infiltre de matière amyloïde. L'aspect est tellement différent chez ces deux espèces animales voisines qu'on pourrait croire qu'il s'agit de deux affections distinctes : il n'en est rien, en réalité, car la tuberculose du faisan, inoculée à la poule, donne naissance, chez ce dernier animal, aux lésions qu'on y observe habituellement.

Nos résultats histologiques, confirmés par M. Pilliet, peuvent servir encore à démontrer que la nature des lésions dépend bien plus de l'organisme envahi que du parasite envahisseur et nous rappellent qu'il ne faut pas trop compter sur les caractères histologiques pour admettre ou rejeter l'identité de deux maladies.

La tuberculose des *psittacés* (²) diffère complètement de la tuberculose des gallinacés. C'est une affection assez fréquente qui se traduit le plus souvent par la production de lésions cutanées, comparables à certaines formes de lupus verruqueux et siégeant en général au niveau de la tête : les perroquets présentent des végétations, parfois des cornes, qui atteignent 2 et même 5 centimètres de long. Dans quelques cas, les lésions occupent les pattes et y produisent des déformations analogues à celles qu'on décrit sous le nom de goutte des oiseaux.

Les enquêtes que nous avons faites nous ont montré, dans plusieurs cas, que la tuberculose était d'origine humaine. L'expérimentation nous a permis de reproduire chez les perruches, par inoculation du bacille humain, des lésions semblables à celles qui se développent spontanément. D'un autre côté, les bacilles des psittacés se comportent, au point de vue de leur action pathogène, comme les bacilles des mammifères : ils sont sans effet chez les gallinacés, peu actifs pour les lapins, extrêmement virulents pour les cobayes.

Nos recherches ayant établi encore que les bacilles se trouvent en grand nombre dans les productions cutanées, dans la salive, le liquide nasal, parfois dans les excréments des perroquets, on conçoit que ces animaux, contaminés par l'homme, puissent devenir à leur tour des foyers permanents d'infection tuberculeuse.

L'étude de la tuberculose chez les psittacés établit une analogie nouvelle entre les tuberculoses humaine et aviaire. Si, dans les conditions habituelles de la vie, les perroquets sont presque toujours contaminés par l'homme, on

(¹) CADIOT, GILBERT et ROGER, Note sur l'anat.-path. de la tuberculose du foie chez la poule et le faisan. *Société de Biologie*, 1890.

(²) CADIOT, GILBERT et ROGER, La tuberculose des perroquets; ses rapports avec la tuberculose humaine. *La Presse médicale*, 29 janvier 1896.

peut leur transmettre facilement la tuberculose des gallinacés. Voilà donc un oiseau également sensible aux deux virus.

Le bacille de la tuberculose produit aussi des lésions granuliques ou caséeuses chez les animaux à température variable; c'est ce qui ressort de quelques observations recueillies sur des serpents, couleuvres à collier, pythons, boas (Sibley, Gibbes et Schurly) et de quelques résultats expérimentaux obtenus par Sibley sur des serpents. Dans des lésions tuberculeuses de la carpe, Bataillon, Dubar et Terre [1] ont trouvé un bacille poussant à basse température dont l'inoculation produirait des lésions non inoculables en série.

Des recherches expérimentales de M. Despeignes ont montré d'autre part que le bacille tuberculeux reste vivant dans l'organisme des grenouilles. Les intéressants travaux de B. Auché et Hobbs [2] établissent que le bacille humain ou aviaire, inoculé dans la cavité péritonéale chez des grenouilles, détermine la formation de granulations typiques sur le foie et quelquefois sur la rate, les reins et même les poumons; ces granulations renferment le bacille qui, au bout de 60 jours, est encore, bien qu'atténué, pathogène pour le cobaye. Des cultures stérilisées, injectées de même, produisent des lésions semblables.

D'après Bataillon et Terre, les bacilles de la tuberculose humaine ou aviaire subiraient dans leur passage à travers l'organisme de la grenouille des modifications profondes. Ils deviendraient semblables aux bacilles de la tuberculose des poissons, et même pourraient perdre leurs caractères réputés spécifiques; ils seraient alors identiques aux bacilles qu'on a décrits comme des agents de pseudo-tuberculose. Les auteurs, s'appuyant sur ce résultat, pensent qu'un certain nombre de pseudo-tuberculoses ressortissent à la tuberculose vraie.

L'ensemble des faits expérimentaux que nous avons rapportés nous semble suffisamment démonstratif : nous pouvons conclure que, malgré quelques différences d'importance secondaire, la tuberculose se présente chez tous les êtres avec des caractères identiques. Si, à la suite de quelques recherches de pathologie expérimentale ou comparée, on avait pu penser qu'il existait diverses espèces de bacille tuberculeux, cette conception doit être abandonnée aujourd'hui. Straus lui-même, qui avait poussé jusqu'à sa dernière limite la distinction entre les virus humain et aviaire, était peu à peu devenu moins affirmatif. Actuellement le doute n'est plus possible : d'accord avec Grancher, Nocard, Arloing, Courmont, Dor, Kimla, Poupé, Vesely, etc., nous considérons que les différents bacilles appartiennent à une espèce unique dont on peut admettre trois variétés : tuberculose humaine; tuberculose aviaire ou mieux tuberculose des gallinacés; tuberculose des poissons.

**Évolution de la tuberculose chez l'homme.** — Nous avons établi que les lésions tuberculeuses peuvent se développer de deux façons différentes : tantôt elles représentent une manifestation locale, se produisant au point où le bacille tend à pénétrer dans l'organisme; tantôt elles reconnaissent pour cause la dissémination des microbes et leur localisation secondaire dans les organes et les tissus, ce sont les tubercules d'origine hématique.

Baumgarten avait considéré comme une loi que le bacille tuberculeux provoquait une lésion locale au point où il pénétrait dans l'organisme. Cette concep-

(1) BATAILLON, DUBAR et TERRE. Un nouveau type de tuberculose. *Ibid.*, 8 mai 1898.
(2) AUCHÉ et HOBBS. État de la virulence de la tuberculose humaine après un passage sur la grenouille. *Société de biologie*, 8 janvier 1898.

tion, qui est généralement vraie, souffre quelques exceptions. Ainsi s'explique le passage des bacilles dans le système lymphatique des voies respiratoires et du tube digestif et leur localisation, en apparence primitive, au niveau des ganglions. Les adénopathies cervicales, si fréquentes chez les jeunes sujets, se développent sans qu'on puisse trouver la porte d'entrée de l'agent pathogène. C'est au niveau des ganglions bronchiques que ce fait s'observe souvent. Il n'est pas rare de constater, chez les enfants, des adénopathies trachéo-bronchiques très intenses, avec transformation caséeuse, sans que l'examen le plus attentif permette de trouver la moindre altération pulmonaire. Dans quelques cas, l'évolution a été inverse de ce qu'on avait pu supposer; les bacilles, ayant franchi le tissu pulmonaire sans y laisser de traces, ont atteint les ganglions, y ont produit des lésions étendues et ont envahi secondairement le poumon : la tuberculose pulmonaire a été, dans ce cas, consécutive à la tuberculose ganglionnaire.

On avait cru, jusque dans ces derniers temps, que les faits de ce genre ne s'observaient que chez les enfants. Or, il résulte des recherches de Loomis et de Pizzini que, chez les adultes, des ganglions bronchiques en apparence normaux peuvent contenir des bacilles de Koch; inutile d'insister sur l'importance de ce fait qui explique bien des cas de tuberculisation dont le mécanisme échappe.

Des constatations analogues peuvent être faites pour les ganglions mésentériques, au moins chez l'enfant. Car, chez l'adulte, Pizzini n'y a jamais trouvé de bacilles. Chez l'enfant, au contraire, la phtisie mésentérique, ou comme on disait autrefois le carreau, est très fréquente et peut se développer en dehors de toute lésion appréciable au niveau de l'intestin. La pathologie expérimentale fournit d'ailleurs des faits analogues; l'ingestion de bacilles tuberculeux peut être suivie, chez le cobaye, de tuberculose mésentérique sans lésion intestinale.

Laissant de côté les faits d'adénopathies primitives, arrivons à l'étude des tuberculoses d'inoculation. Le type le plus répandu, c'est la tuberculose pulmonaire. Bien que l'assertion puisse paraître étrange au premier abord, nous pensons que la tuberculose du poumon doit être considérée comme une tuberculose locale, comme un tubercule d'inoculation, au même titre qu'un tubercule anatomique. Il existe certains cas où les altérations sont restées localisées, discrètes et ont guéri facilement. On peut même affirmer que ces faits sont fréquents : les manifestations pulmonaires sont peu marquées, elles passent parfois inaperçues et ne sont découvertes que beaucoup plus tard, lorsqu'on trouve à l'autopsie quelques tubercules fibreux ou crétacés. Si, dans d'autres cas, l'évolution est différente, c'est que les bacilles sont arrivés en grand nombre ou à plusieurs reprises, ou bien qu'ils sont tombés sur un terrain préparé pour leur végétation. Ils ont pu franchir la barrière pulmonaire : le processus primitivement local se généralise; c'est ce qui a lieu dans la tuberculose ulcéreuse vulgaire.

Nous ne reviendrons pas sur les conditions multiples dans lesquelles on peut inhaler des bacilles tuberculeux. Ceux-ci se déposent sur les muqueuses des voies respiratoires et y restent à l'état de parasites. Straus, examinant à ce point de vue les fosses nasales de 29 individus bien portants, mais séjournant comme infirmiers ou comme élèves, dans des salles d'hôpital, trouva 9 fois des bacilles de Koch. Il put en déceler aussi chez des individus bien portants n'ayant aucun contact avec les malades. On peut cependant faire quelques objections à ces résultats; étant donné le procédé employé par l'auteur, il faut se demander si les bacilles se trouvaient vraiment sur la muqueuse nasale ou s'ils n'étaient pas simplement déposés au pourtour du nez et dans les vibrisses.

L'inhalation des bacilles reste inoffensive, jusqu'au moment où une cause quelconque, altérant la muqueuse des voies respiratoires, en abolit la résistance. Telle est l'influence des affections banales, telles que bronchite, grippe, coqueluche, ou des lésions produites par des corps étrangers fréquemment inhalés, comme des particules de fer, de charbon et de silice.

Le bacille tuberculeux, envahissant l'organe ainsi préparé, suscite une série de réactions, qui généralement débutent par le sommet. Cette localisation spéciale a été attribuée au peu d'ampliation de la cage thoracique dans ses parties supérieures, et spécialement, d'après Hanau, à la faiblesse des mouvements expiratoires.

Les foyers pulmonaires, communiquant largement avec l'extérieur, sont envahis par un nombre considérable de bactéries dont les effets s'ajoutent à ceux de l'agent principal. On trouve surtout le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, le tétragène, plus rarement le coli-bacille ou le pneumo-bacille de Friedländer. Ortner insiste sur un microbe, le *Micrococcus pneumoniæ*, qui tient le milieu entre le strepto- et le pneumocoque. Le rôle de ces infections surajoutées a été interprété très diversement. Ortner attribue une importance capitale à son microbe; ce serait l'agent primitif, créant une vraie pneumonie, sur laquelle viendrait se greffer plus tard le bacille tuberculeux. La plupart des auteurs admettent seulement que les infections surajoutées favorisent l'extension du processus local et dans la genèse de certaines réactions générales, notamment de la fièvre hectique. C'est surtout le streptocoque qui a été incriminé : Petruschky l'a trouvé dans les crachats et il a pu constater sa présence dans le sang et les organes. Jakowski a plusieurs fois décelé le streptocoque et le staphylocoque dans les cultures faites avec une gouttelette de sang prélevée au niveau du doigt. Ce dernier résultat ne peut être admis sans réserve. En faisant une prise dans une veine, chez 15 phtisiques atteints de fièvre hectique, Straus a pu semer jusqu'à 1 centimètre cube de sang; toutes les cultures restèrent stériles. Le même auteur fait remarquer que le centre des crachats, comme l'a montré Kitasato, ne contient que le bacille de Koch; aussi conclut-il que toutes les manifestations morbides doivent être attribuées à l'infection principale.

Cependant, en comparant le processus pulmonaire avec ce qui se passe quand les foyers tuberculeux occupent d'autres parties de l'organisme, on est frappé des différences considérables dans l'évolution. L'absence de streptocoques dans le sang n'est pas un argument péremptoire contre le rôle des infections secondaires, car les microbes surajoutés peuvent rester cantonnés dans le poumon et n'agir que par leurs produits solubles; viendraient-ils d'ailleurs à pénétrer dans l'organisme, ils ne se trouveraient pas forcément dans le sang; de nombreuses observations ont établi qu'ils se déposent très vite dans les viscères et les tissus. Nous pensons donc qu'il faut attribuer une part importante, dans les manifestations morbides, aux infections surajoutées et que, dans un grand nombre de cas, le malade est autant un pyohémique qu'un tuberculeux.

Les autres parties des voies respiratoires sont plus difficilement atteintes que les poumons. Au niveau des fosses nasales, la tuberculose primitive est tout à fait exceptionnelle, ce qui tient probablement aux propriétés bactéricides du mucus nasal (Wurtz et Lermoyez). Les amygdales renferment souvent des bacilles (Dieulafoy), mais sont rarement tuberculisées (Lermoyez). La muqueuse buccale et surtout la muqueuse laryngée sont assez souvent frappées; mais il

s'agit généralement d'une auto-infection secondaire, due au passage incessant des expectorations.

Après les voies respiratoires, c'est le tube digestif qui sert le plus souvent de porte d'entrée aux bacilles. Nous avons déjà dit que le danger d'une contamination par les aliments était en somme assez rare. On ne doit faire d'exception que pour le lait qui, chez l'enfant du moins, représente une cause importante d'infection. Le plus souvent les lésions intestinales sont consécutives à la déglutition des crachats; ce sont des foyers d'auto-inoculation secondaire. La statistique provenant de l'Institut anatomo-pathologique de Munich est, à ce point de vue, fort instructive. Sur 1000 tuberculeux, dont on pratiqua l'autopsie, on trouva 19 fois une entérite primitive; dans 566 cas on constata des lésions tuberculeuses secondaires de l'intestin. L'existence d'une tuberculose intestinale peut être affirmée quand on décèle des bacilles dans les excréments; car, dans la plupart des cas, les microbes déglutis, si l'intestin est intact, ne passent pas dans les matières fécales.

Des inoculations tuberculeuses peuvent encore se produire sur le tégument cutané. Il en résulte des lésions locales généralement peu virulentes, c'est-à-dire contenant peu de bacilles et n'ayant guère de tendance à la généralisation. Souvent primitives, ces lésions sont parfois dues à une inoculation secondaire ; chez un tuberculeux vulgaire, une parcelle des expectorations a pu être déposée accidentellement sur une petite écorchure ; dans d'autres cas, une tuberculose cutanée se développe autour d'une fistule tuberculeuse.

La tuberculose cutanée revêt, comme on sait, plusieurs formes. Nous signalerons le tubercule anatomique, le lupus tuberculeux, le lupus érythémateux, bien que ce dernier ne présente pas la structure histologique du tubercule et que jusqu'ici on n'y ait pas trouvé de bacilles, la tuberculose verruqueuse de la peau qui s'observe surtout au niveau des mains et des doigts, enfin les gommes cutanées. Il faut ajouter les ulcérations de la peau et des muqueuses buccale et anale. Chez des tuberculeux profondément atteints, on a vu l'auto-inoculation être suivie d'ulcérations rebelles au niveau de la langue ou des lèvres et, dans les cas de tuberculose intestinale ou génito-urinaire, au niveau de l'anus, de la vulve, de la verge. C'est une sorte de chancre tuberculeux, analogue à celui qu'on observe souvent chez les animaux inoculés expérimentalement.

Reste enfin l'appareil génito-urinaire qui peut être aussi envahi primitivement. Chez l'homme les premières manifestations occupent généralement la tête de l'épididyme, puis l'infection gagne le testicule, le cordon, les vésicules, la prostate, la vessie. Ailleurs c'est la vessie ou la prostate qui est primitivement atteinte. Chez la femme les lésions portent surtout sur la trompe, puis sur l'ovaire, l'utérus. Dans les deux sexes, les bacilles peuvent remonter de la vessie vers le rein et y déterminer des masses caséeuses et un processus destructeur s'étendant des papilles vers la couche corticale. Cet aspect permet de distinguer les lésions rénales ascendantes des lésions hématogènes. Mais il faut reconnaître que les localisations génito-urinaires, qui se rencontrent dans un cinquantième des autopsies, relèvent le plus souvent d'une origine sanguine.

En résumé, des foyers primitifs ou secondaires d'inoculation peuvent s'observer dans toutes les parties de l'organisme exposées à être en contact avec le monde extérieur. Les bacilles étant généralement transportés par l'air, envahissent le plus souvent les voies respiratoires ; l'appareil digestif est plus rarement

atteint, au moins chez l'adulte; la peau l'est assez fréquemment, tandis que la tuberculose primitive des organes génito-urinaires est assez rare.

Le foyer ainsi développé restera isolé, constituant une lésion locale, souvent curable. Dans d'autres cas, il déterminera une inflammation des parties voisines. S'il s'agit d'un organe, comme le poumon, l'intestin, la trompe ou les vésicules séminales, la séreuse adjacente pourra être envahie de bonne heure et présenter des manifestations tellement intenses qu'elles domineront toute la scène morbide.

Rien d'instructif à ce propos comme l'histoire de la pleurésie.

Les recherches de Landouzy, de Kelsch et Vaillard, celles plus récentes de Le Damany ont démontré que les pleurésies séreuses, sauf celles qui dépendent d'une lésion pulmonaire sous-jacente, sont toujours de nature tuberculeuse. Seulement le liquide ne renferme des bacilles qu'en petite quantité et d'une façon inconstante : aussi son inoculation au cobaye ne provoque-t-elle que rarement la tuberculose; par contre il contient assez souvent des bactéries banales, surajoutées, dont la présence ne semble guère modifier l'évolution du processus.

La pleurésie tuberculeuse revêt souvent une forme purulente; l'affection est remarquable par sa longue durée, le peu de réaction qu'elle provoque, la possibilité d'une transformation chyleuse. L'examen bactériologique du pus peut avoir une grande importance diagnostique; car on peut presque affirmer la nature tuberculeuse de tout empyème dans lequel on n'a pas décelé les pyogènes vulgaires.

De même que la plèvre, le péritoine est fréquemment atteint par le processus tuberculeux : si, dans quelques cas, la propagation est facile à saisir et si les lésions de la séreuse ont pour point de départ des altérations antérieures du tube digestif ou de l'appareil génital, d'autres fois les manifestations péritonéales semblent primitives; la porte d'entrée intestinale s'est cicatrisée et ne peut plus être retrouvée même à un examen attentif.

Outre la propagation par voisinage au système séreux, la tuberculose peut s'étendre par le système circulatoire, lymphatique ou sanguin. Nous avons déjà parlé de l'envahissement des lymphatiques et des adénopathies qui en sont la conséquence. Les lésions ganglionnaires sont l'indice d'un travail de défense, qui peut enrayer et circonscrire l'infection; si la barrière est franchie, les bacilles seront lancés dans le sang et envahiront la circulation générale. D'autres fois ils pénètrent directement dans le système sanguin, le plus souvent après avoir provoqué une phlébite qui explique la dissémination des agents pathogènes. Dès lors, deux éventualités sont possibles : ou bien les microbes, arrivant en petit nombre et trouvant un organisme suffisamment résistant, se localisent dans quelques organes; ou bien, lancés en grande quantité dans un organisme incapable de les détruire, ils envahissent toute l'économie et suscitent une maladie générale, évoluant à la manière des pyrexies, c'est la tuberculose miliaire aiguë.

Dans le premier cas, on pourra n'observer qu'une localisation unique; parfois c'est un os qui est atteint, ou une articulation ou un viscère facile à explorer, comme le testicule; si la lésion initiale du poumon a été assez légère pour guérir, on se trouvera en présence d'un foyer local, à apparence primitive. Ailleurs il s'agit d'un tuberculeux vulgaire chez lequel divers organes sont atteints. Le foie l'est presque toujours, au moins à une période avancée de la

maladie, mais ses lésions ne sont généralement appréciables qu'au microscope ; la rate est plus rarement atteinte. Ailleurs ce sera le rein et cette tuberculose hématogène se traduira par des granulations disséminées dans la substance corticale, revêtant ainsi un aspect bien différent de celui que présente la tuberculose rénale ascendante.

On admet aujourd'hui que la tuberculose miliaire aiguë est presque toujours consécutive à un foyer primitif, à une masse caséeuse qu'il faut rechercher avec grand soin aux autopsies. La pénétration des bacilles est précédée, avons-nous dit, d'une phlébite spécifique. C'est Weigert qui a appelé l'attention sur ce mécanisme et a montré l'existence d'une infection tuberculeuse, portant généralement sur les veines pulmonaires et expliquant la généralisation des bacilles par une série d'embolies microbiennes. Dans quelques cas, beaucoup plus rares, une artère remplit le même rôle (Koch).

Les bacilles lancés ainsi dans la circulation ont pu parfois être décelés dans le sang. Villemin avait déjà constaté la virulence de ce liquide ; Weichselbaum, Meisch, Lustig, Rutimeyer y ont démontré la présence de l'agent spécifique. Les germes vont se déposer dans les diverses parties de l'organisme ; suivant une foule de circonstances adjuvantes, ils s'arrêtent de préférence dans un ou plusieurs organes, ce qui explique les différentes formes cliniques qu'on peut observer.

En résumé, sauf les cas où l'infection est héréditaire et où l'individu vient au monde portant dans son organisme le microbe de la maladie, la tuberculose est une infection dont les portes d'entrée sont évidemment toutes les parties qui peuvent être en contact avec l'extérieur. Le plus souvent le tubercule d'inoculation occupe les voies respiratoires, c'est-à-dire le poumon, plus rarement le tube digestif, l'appareil génito-urinaire, la peau, exceptionnellement la conjonctive.

Dans quelques cas, le passage des bacilles se fait sans qu'il se produise de lésions appréciables ; dès lors on considère comme primitives les localisations secondaires. Celles-ci se divisent en trois groupes :

La tuberculose secondaire par propagation ; ses types les plus fréquents sont représentés par la pleurésie et la péritonite ; dans quelques cas, la propagation se fait au système osseux, aux voies biliaires ; enfin, en cas de fistule, à la peau ;

La tuberculose secondaire par infection lymphatique, se traduisant par des adénopathies qui parfois peuvent sembler primitives ; telles sont surtout les adénopathies trachéo-bronchiques, mésentériques, cervicales ;

La tuberculose secondaire par infection sanguine, qui est précédée généralement d'une phlébite, plus rarement d'une artérite spécifique. C'est la tuberculose hématogène qui, suivant les cas, se traduira par une lésion externe, par une localisation uni ou multiviscérale, ou par une infection généralisée, la tuberculose miliaire aiguë ou granulie.

***Prophylaxie et thérapeutique.*** — L'extension considérable des affections tuberculeuses, le peu de résultat obtenu jusqu'ici dans leur traitement, donnent un intérêt immense à l'étude des mesures à employer pour combattre la propagation du terrible fléau.

Un fait domine toute l'histoire prophylactique de la tuberculose, c'est sa contagiosité. On sait par quelles vicissitudes a passé cette conception, qui est établie actuellement sur des bases inébranlables.

[*G.-H. ROGER.*]

Admise déjà par Aristote et par Galien, la contagion de la phtisie fut soutenue par Schenk, Rivière et surtout par Fracastor, qui insista sur la transmissibilité du mal par la cohabitation, par l'usage des vêtements qu'avaient portés les tuberculeux et le séjour dans des chambres où ils avaient vécu. Nous pourrions citer encore V. Swieten, Morton, Cotugno; nous pourrions rappeler que Morgagni évitait de faire l'autopsie des gens qui avaient succombé à la phtisie. Aussi, sous l'influence des théories régnantes, le roi de Naples, Ferdinand IV, rendit-il, en 1782, un édit où se trouvent indiquées des mesures prophylactiques qui ne semblent pas surannées aujourd'hui.

Cette doctrine si juste devait plus tard être abandonnée par la plupart des auteurs, jusqu'au jour où les travaux de Villemin et la découverte de Koch vinrent démontrer la réalité de la conception ancienne. Mais si les médecins oubliaient ou rejetaient les idées du passé, le vulgaire continuait à penser que les maladies de poitrine sont contagieuses. C'est surtout dans le midi de l'Europe que cette tradition était vivace, particulièrement en Espagne et en Italie. Dans ce dernier pays, on prenait, au commencement de ce siècle, les plus grandes précautions pour empêcher la transmission du mal; après la mort d'un phtisique, on brûlait les meubles les plus précieux, on détruisait les boiseries et jusqu'aux cheminées de l'appartement, « comme s'il eût été celui d'un pestiféré ». (Creusé de Lesser, *Voyage en Italie*, 1806.)

Aujourd'hui que la contagion de la tuberculose est un fait établi sur des bases inattaquables, il appartient aux médecins, et même aux pouvoirs publics, de prendre des mesures pour enrayer la propagation du mal. L'Académie de médecine vient d'aborder l'étude de la question. Le remarquable rapport de M. Grancher, les intéressantes discussions auxquelles il a donné lieu, auront, avant peu, des résultats favorables et contribueront à fixer les bases de la prophylaxie.

Pour tracer les règles générales qui doivent guider dans les mesures à prendre contre la propagation du mal, il faut se rappeler que la vraie cause de la contagion, c'est la dissémination des crachats. On devra donc recommander aux malades de se servir de vases spéciaux, contenant une solution d'acide phénique à 5 pour 100, qu'on fera nettoyer deux fois par jour et dont on stérilisera le contenu par une ébullition prolongée. Pour éviter les poussières, on remplacera le balayage par le lavage avec un linge humide. Malheureusement, à une période peu avancée, ces précautions ne sont guère applicables; c'est justement le moment où le malade est le plus dangereux, parce qu'il sort, qu'il continue ses occupations et se trouve en rapport continuel avec les autres hommes; c'est alors que ses expectorations auront chance d'être disséminées et produiront ces foyers épidémiques qui frappent une famille ou un bureau et dont les exemples se multiplient sans cesse, depuis que l'attention est appelée sur ce sujet. On ne saurait trop veiller sur l'état de l'appareil pulmonaire chez les gens vivant en agglomération (bureaux, prisons, hôpitaux, etc.). A l'armée, on devra éloigner tout homme chez lequel on aura reconnu les premiers symptômes de la tuberculose. Si on soupçonne la maladie, on prononcera la réforme temporaire; si l'on décèle le bacille dans les expectorations, ce sera la réforme définitive. A l'hôpital, on devra pratiquer l'isolement des tuberculeux, et l'on ne saurait trop approuver les mesures prises à cet égard dans ces derniers temps.

Mais si l'on peut obtenir quelques résultats et appliquer quelques mesures

sanitaires dans les conditions que nous venons d'énumérer, on est presque complètement désarmé pour protéger les classes pauvres et laborieuses, qui vont loger dans des hôtels, des maisons meublées ou des garnis : la désinfection devient évidemment très difficile dans des chambres où les ouvriers couchent à la nuit et se trouvent souvent réunis plusieurs dans une même pièce.

Ce que nous disons du danger des logements doit faire comprendre que lorsqu'on le pourra, on devra, après la mort ou le départ d'un phtisique, faire désinfecter les objets de toilette, les vêtements, les meubles qui lui ont servi; on fera remettre à neuf les pièces où il a logé. Comme le disait très justement Villemin, dès 1868 : « Les habitations sont, pour l'homme, des foyers d'infection qu'il faut purfier, comme on purifie les écuries qui ont été envahies par la morve. »

A côté de la contagion par l'homme, se place tout naturellement la contagion par les animaux. La maladie étant la même chez toutes les espèces, on ne saurait prendre trop de précautions. Le règlement du 28 juillet 1888 prescrit de saisir la viande des animaux tuberculeux, lorsque les lésions sont généralisées, lorsqu'elles ont déterminé une éruption au niveau des parois de la poitrine ou de la cavité abdominale, ou qu'elles ont envahi la plus grande partie d'un viscère; les viandes exclues ne peuvent servir à l'alimentation des animaux, et l'utilisation des peaux n'est permise qu'après désinfection. Enfin, la loi interdit la vente et l'usage du lait provenant des vaches tuberculeuses; ce lait, après avoir été bouilli, pourra être utilisé sur place pour la nourriture des animaux.

Ces mesures sont-elles suffisantes? Le Congrès de 1888 ne l'a pas pensé et a demandé la saisie totale des viandes provenant d'animaux tuberculeux. Il semble difficile, actuellement, de se faire une opinion ferme; nous avons cité plus haut un certain nombre d'expériences contradictoires et nous avons fait voir que la cuisson et l'action du suc gastrique sont insuffisantes pour annihiler le bacille de la tuberculose; enfin, si le microbe ne se trouve pas dans les muscles, il se rencontre dans les ganglions, et c'est là peut-être une raison suffisante pour proscrire l'usage de ces viandes. En tout cas, la question mérite d'être reprise; c'est une de celles qui intéressent le plus l'hygiène publique.

A peine s'il est besoin d'ajouter qu'on devra rejeter les volailles tuberculeuses; la perte est vraiment trop minime pour risquer de les livrer à la consommation.

Nous pourrions étudier maintenant les mesures prophylactiques qui s'imposent dans une famille ou un ménage dont un des membres est atteint de tuberculose : ces questions seront discutées dans d'autres parties de cet ouvrage où l'on exposera également les indications du traitement proprement dit. Nous rappellerons seulement que le traitement doit être à la fois hygiénique et thérapeutique. L'hygiène de la tuberculose, c'est l'ensemble des prescriptions concernant la nourriture, l'exercice, la vie au grand air, au soleil, le séjour dans des climats spéciaux et à des altitudes déterminées, etc. Quant aux médicaments, ils sont innombrables : outre les médications symptomatiques, commandées par l'existence de troubles déterminés, le médecin, en traitant un tuberculeux, se propose deux choses : d'une part, il doit employer des agents qui ont pour but de soutenir les forces du malade; d'autre part, il peut tenter de modifier ou de détruire les lésions existantes, ou même de s'attaquer à la cause de la maladie, au bacille de Koch.

Quand on le pourra, il sera naturellement indiqué de supprimer les foyers morbides; on sait les excellents résultats obtenus par le grattage dans le traite-

ment des tuberculoses locales. Il faut, en second lieu, modifier les réactions de l'organisme atteint. On y arrive par l'injection locale de substances sclérosantes, comme le chlorure de zinc (Lannelongue). En dehors de ce cas particulier, les différents médicaments, si l'on excepte la créosote, n'ont guère donné de résultats encourageants. A peine s'il est besoin de rappeler la vogue éphémère des méthodes prônées récemment : lavements gazeux, inhalations d'acide fluorhydrique ou d'air surchauffé, injection de cantharidate de soude, action des rayons de Rœntgen, etc.

On avait pensé aussi qu'on pourrait combattre le bacille de Koch au moyen d'autres microbes. Dans ce but on fit inhaler au malade des liquides chargés de diverses bactéries et notamment du bacterium termo. D'après Perroncito, la vaccination contre le charbon suivie d'une inoculation virulente met les bovidés à l'abri du virus tuberculeux et arrête l'évolution d'une tuberculose antérieure; chez le lapin vacciné contre le charbon, la tuberculose ne donnerait lieu qu'à une lésion locale. Avant de se prononcer sur cette méthode, il faut attendre des faits plus nombreux; car nous ne croyons pas que les résultats de Perroncito soient infirmés par les expériences négatives de Bokenham, puisque cet auteur a opéré sur des cobayes, c'est-à-dire sur des animaux d'une espèce différente. L'emploi des cultures stérilisées de streptocoque, mélangées à des cultures stérilisées de B. prodigiosus, a donné quelques succès dans le traitement du lupus. Ce sont surtout les formes ulcéreuses qui sont améliorées [1].

Il était tout naturel d'essayer contre la tuberculose l'emploi de microbes atténués ou de matières solubles. L'atténuation du bacille peut être obtenu par divers procédés : putréfaction, action de l'acide phénique dilué, cultures successives à 39°. Les premiers expérimentateurs qui eurent recours à ces agents atténués constatèrent que leur inoculation ne confère aucune immunité aux animaux (Baumgarten) et parfois augmente leur réceptivité (Falk). De même, MM. Grancher et Ledoux-Lebard n'ont pu produire l'immunité en injectant des doses croissantes de bacilles vivants. Reprenant la question avec M. H. Martin, M. Grancher inocula des cultures aviaires affaiblies par le vieillissement, puis arriva progressivement à injecter des cultures actives tuant les lapins témoins en 2 ou 3 semaines. Les auteurs obtinrent ainsi une augmentation marquée de la résistance; mais les animaux n'en succombèrent pas moins au bout d'un certain temps, par suite de paraplégie, de dégénérescences viscérales, etc. [2]. Nous avions espéré aussi que les animaux qui avaient résisté à une inoculation de tuberculose aviaire auraient acquis une certaine résistance contre la tuberculose humaine. L'expérience, faite sur des cobayes, n'a pas confirmé cette induction. Peut-être cependant avions-nous opéré sur des animaux trop sensibles; MM. Héricourt et Richet, en injectant du virus aviaire, sont arrivés à augmenter la résistance du chien au point de le rendre réfractaire au virus humain. Il est vrai que Straus qui a repris cette importante question n'a pas obtenu les mêmes résultats : les chiens traités au préalable par le virus aviaire succombèrent rapidement quand on leur injecta ensuite des bacilles humains.

D'autres expérimentateurs ont employé des cultures stérilisées. Par ce pro-

(1) Haloppeau et Roger, Action des toxines streptococciques sur le lupus. *La Presse médicale*, 1896.

(2) Grancher et Martin, Tuberculose expérimentale; sur un mode de traitement et de vaccination. *Comptes rendus*, 1890.

cédé, M. Daremberg a pu augmenter la résistance du lapin. MM. Héricourt et Richet [1], ont obtenu quelques résultats fort encourageants. Ils stérilisent leurs cultures en les chauffant plusieurs jours de suite à 80° et les injectent dans les veines aux doses de 10 et 20 centimètres cubes. Il est bon de noter que ces cultures sont d'origine aviaire, mais elles ont été inoculées à des lapins, c'est-à-dire à des animaux très sensibles à ce virus.

Huit jours plus tard, MM. Courmont et Dor [2] ont communiqué des expériences analogues poursuivies avec le même microbe cultivé dans de l'eau glycérinée. La culture, filtrée sur porcelaine, fut injectée à des lapins en même temps que le virus ou quelques jours auparavant; sur quatre animaux ainsi traités, deux semblent avoir acquis l'immunité. Poursuivant leurs recherches, les auteurs ont opéré sur 57 lapins : 9 sont devenus complètement réfractaires; les autres ont succombé plus lentement que les témoins. Les résultats sont semblables chez le cobaye. Enfin, dans quelques cas, les produits solubles du bacille aviaire ont donné l'immunité contre le virus humain.

Voilà, en résumé, trois méthodes qui paraissent chacune avoir conduit à quelques succès relatifs. Il existe enfin un autre mode de traitement, qui a donné lieu à un grand nombre de travaux contradictoires : c'est celui que Koch a fait connaître.

**Tuberculines de Koch.** — A une des séances générales du Congrès de Berlin, Koch annonça qu'il avait réussi à rendre les animaux réfractaires à l'inoculation du bacille tuberculeux et à arrêter l'évolution de la maladie chez les animaux déjà inoculés. Le 13 novembre 1890, il fit paraître un premier mémoire dans un numéro supplémentaire de la *Deutsche medicinische Wochenschrift* [3]. Il est à peine besoin de rappeler l'enthousiasme qui accueillit cette communication ; dans tous les pays on se mit à expérimenter sur l'homme la nouvelle méthode ; les résultats furent assez variables et à l'enthousiasme irréfléchi du premier moment succéda le scepticisme ou l'ironie.

La *lymphe de Koch* ou *tuberculine* est un extrait du protoplasma des bacilles. Pour la préparer on réduit au dixième de son volume une culture tuberculeuse, développée dans du bouillon de veau peptonisé et glycériné; après filtration sur une bougie de porcelaine, on obtient un liquide limpide et brunâtre dont la composition est évidemment assez variable; aussi ne devra-t-on l'employer qu'après avoir vérifié son action sur des cobayes tuberculeux.

Lorsque Koch eut ainsi révélé la nature de la lymphe, il se produisit une déception générale; à la lecture de sa première communication, on avait pensé que ce savant avait trouvé une nouvelle méthode et l'on pouvait espérer que les applications de sa découverte allaient conduire à des résultats thérapeutiques considérables. Or, l'idée d'utiliser les produits bactériens était déjà devenue une notion courante; on vaccinait contre les microbes au moyen de leurs cultures stérilisées et on avait même tenté de se servir de ces cultures pour arrêter ou entraver l'évolution des maladies infectieuses. Il est vrai que sur ce dernier point les résultats n'avaient pas répondu aux espérances; de nombreuses

[1] Héricourt et Richet, Expériences sur la vaccination antituberculeuse. *Soc. de biol.*, 1890.

[2] Courmont et Dor, Les cultures liquides du bacille tuberculeux de Koch contiennent des produits solubles vaccinants. *Soc. de biol.*, 1890.

[3] R. Koch, Weithere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1890, n° 46ᵃ.

recherches démontraient que les produits vaccinants ne sont pas curateurs; introduits dans l'organisme en même temps qu'un virus ou après lui, loin d'entraver son développement, ils le favorisent et diminuent considérablement la résistance des animaux. Nous avons donc à rechercher si la lymphe de Koch se comporte autrement, si elle est capable de vacciner et de guérir.

Il résulte des recherches de Koch que la tuberculine, comme les autres produits microbiens, n'agit que lorsqu'on l'injecte sous la peau ou dans les veines; introduite par le tube digestif, elle reste sans effet. Son action est d'ailleurs peu marquée quand on l'étudie sur les animaux; un cobaye supporte facilement 2 centimètres cubes de lymphe; tandis que chez l'homme une dose de $0^{cc},25$ produit des effets notables; en rapportant le résultat à une même unité de poids, on voit que l'homme est de 1000 à 1500 fois plus sensible à ce remède que le cobaye. C'est donc sur l'homme qu'il faut étudier son action.

Koch eut le courage d'expérimenter sur lui-même; il s'injecta au niveau du bras $0^{cc},25$ de sa lymphe. 3 à 4 heures après, il ressentit des tiraillements dans les membres et un vif besoin de tousser; puis survinrent quelques frissons, des nausées, des vomissements, la température atteignit 39°. Au bout de 12 heures, les phénomènes morbides disparurent; il ne subsista qu'un peu de fatigue.

Chez l'homme sain ou chez des sujets atteints d'une affection non tuberculeuse, il faut au moins $0^{cc},01$ de lymphe pour produire quelques troubles; la température s'élève alors à 38°.

Or, ce qui donne un véritable intérêt aux réactions déterminées par la tuberculine, c'est qu'elles diffèrent suivant qu'on opère sur un homme sain ou sur un tuberculeux. Dans ce dernier cas, on obtient des effets très intenses en employant des doses minimes, par exemple en injectant $0^{cc},003$ à $0^{cc},004$ et même $0^{cc},002$ ou $0^{cc},001$. Pour cela, on dilue la lymphe avec une solution d'acide phénique à 3 pour 1 000 et on pratique une injection hypodermique entre les deux épaules. Au bout de 4 à 5 heures, survient un frisson, la température s'élève et atteint 39, 40 et même 41°. Le malade se sent fatigué; il est tourmenté par de la toux, parfois des nausées et des vomissements; il éprouve des douleurs très vives à l'épigastre, dans les membres et les articulations. Dans quelques cas on a vu survenir un léger ictère, une hypertrophie de la rate, des exanthèmes rubéoliformes au niveau du cou et de la poitrine et même un peu de délire. Ces symptômes durent 12 ou 15 heures; mais ils peuvent se prolonger pendant 2 ou 3 jours ou être suivis d'une fièvre secondaire, survenant après cessation de la réaction et relevant d'une infection par d'autres microbes (pneumocoques, staphylocoques), dont la lymphe a favorisé le développement. En même temps que ces troubles généraux, se produit une réaction locale, au niveau des lésions tuberculeuses; on l'apprécie facilement en examinant ce qui se passe dans les cas de lupus. Les parties atteintes se gonflent, rougissent; par places, elles deviennent brunes et se nécrosent. Après 2 ou 3 jours, la rougeur diminue et la lésion se recouvre de croûtes jaunâtres, formées par le sérum desséché à l'air; 2 ou 3 semaines plus tard les eschares se détachent et laissent, dans les cas favorables, une cicatrice de bonne apparence; généralement il faut plusieurs injections pour obtenir ce résultat. Dans les cas de tuberculose ganglionnaire, osseuse ou articulaire, les réactions sont moins saisissantes, mais elles sont toujours perceptibles.

Il était donc permis d'espérer que la lymphe pourrait servir au diagnostic de

la tuberculose et permettrait d'établir la nature d'une lésion suspecte ou de reconnaître si un foyer ancien était véritablement guéri.

Ce qui diminue notablement la valeur spécifique du médicament, c'est qu'on l'a vu déterminer de vives réactions en dehors de la tuberculose; c'est ce qui s'est produit chez des sujets atteints de cancer, de syphilis, de scarlatine, de cystite blennorragique, de lèpre, d'actinomycose. Plusieurs auteurs, et particulièrement Maydl, ont observé une réaction typique chez des gens bien portants qui avaient reçu seulement 1 ou 2 milligrammes. Réciproquement, l'injection ne détermine pas toujours de réaction chez les phtisiques. Tantôt ce sont les phénomènes généraux qui manquent, tantôt les phénomènes locaux. Dans quelques cas, il est vrai, on a vu la réaction se produire en augmentant la dose ou en introduisant le liquide dans les veines (Baccelli). Ailleurs, la réaction a été irrégulière; elle est apparue tardivement, au bout de 12 à 15 heures, ou bien elle s'est prolongée pendant plusieurs jours.

D'un autre côté, diverses substances, microbiennes ou non, peuvent produire chez les tuberculeux des troubles semblables à ceux que détermine la lymphe. Les injections de sérum artificiel sont souvent suivies de réactions marquées. Mais c'est surtout par l'emploi de produits microbiens qu'on obtient les effets les plus nets : c'est ce qu'a établi Metchnikoff en se servant des cultures stérilisées du vibrion avicide. Charrin, en injectant à des tuberculeux, dans un but thérapeutique, quelques gouttes d'une culture pyocyanique stérilisée, a déterminé des troubles semblables à ceux qui suivent l'introduction de la tuberculine. Enfin les nombreuses expériences de Buchner et de Rœmer établissent que les protéines provenant du bacille pyocyanique, du prodigiosus ou du pneumo-bacille se comportent chez les animaux tuberculeux comme le fait la lymphe : elles produisent les mêmes troubles, elles entraînent la mort avec les mêmes lésions. La cantharidine, préconisée par Liebreich, agit aussi comme la lymphe de Koch et semble d'ailleurs exposer aux mêmes dangers.

Nous pouvons donc conclure que l'action de la lymphe de Koch n'est pas absolument spécifique : d'autres substances se comportent comme elle, et elle n'agit pas exclusivement sur les lésions tuberculeuses.

Pourtant quelques auteurs pensent qu'on pourrait en tirer encore quelque profit, au moins chez les animaux. Les vétérinaires allemands, qui ont étudié son action sur les vaches tuberculeuses, ont obtenu des réactions avec des doses de 0,1 à 0,05 qui, chez les vaches saines, ne déterminent aucun trouble. M. Nocard, dans une série de recherches, dit également s'être bien trouvé de l'emploi de la tuberculine. Mais les résultats de M. Arloing sont moins favorables et commandent une certaine réserve.

Si on peut s'en servir en médecine vétérinaire, son usage, comme moyen de diagnostic, nous semble devoir être proscrit chez l'homme : nous verrons, en effet, que cette substance est extrêmement dangereuse, et les bénéfices qu'on pourrait tirer d'une pareille exploration ne seraient pas compensés par les risques qu'on ferait courir au malade.

Arrivons maintenant à la deuxième question : la lymphe de Koch peut-elle donner à des animaux sains l'immunité contre une inoculation tuberculeuse?

C'est ce que Koch a affirmé, et, dans sa première communication, il rapporte une expérience qui semble avoir servi de point de départ à ses recherches. Il soutient, contrairement à M. Arloing, que, chez un cobaye tuberculeux, une réinoculation du virus ne détermine qu'une lésion légère, sans tendance à la

généralisation; il en résulterait qu'une première inoculation confère un certain degré d'immunité. Il était tout naturel de rechercher, dès lors, si les produits solubles du bacille tuberculeux comme ceux d'un grand nombre de microbes n'allaient pas agir de même. Koch prétendit avoir obtenu ce résultat, mais il ne l'indiqua qu'incidemment et ne rapporta aucune expérience. MM. Arloing, Rodet et Courmont ont cru devoir reprendre la question : ils ont poursuivi, sur ce sujet, un grand nombre de recherches, et ont constamment échoué : les animaux n'ont jamais été vaccinés; parfois, au contraire, ils ont été mis en état d'opportunité morbide et ont succombé plus vite que les témoins. Mêmes insuccès dans les expériences de MM. Jaccoud, Dujardin-Beaumetz, Dubief. On peut donc dire que, sur ce deuxième point, la lymphe de Koch n'a pas tenu ce qu'avait annoncé son inventeur.

Mais la question la plus importante, c'est l'étude de son action thérapeutique. Koch nous apprend, à ce sujet, que de petites quantités de lymphe sont capables de tuer les cobayes tuberculisés; tandis qu'en diminuant les doses employées, on détermine des réactions suivies d'une amélioration notable. Mais les cobayes ont-ils guéri? Combien de temps ont-ils survécu? Que sont-ils devenus à la suite de ces injections? Celles-ci ne peuvent-elles entraîner des accidents graves, survenant tardivement, comme tendent à le faire supposer les expériences de Maffucci? Autant de questions pour lesquelles nous n'avons pas de réponse. Et pourtant il nous semble que ces renseignements étaient indispensables avant d'appliquer à l'homme un remède aussi actif et aussi dangereux.

Voici, d'après Koch, comment on doit procéder quand on veut se servir de la lymphe dans un but thérapeutique, et voici le résultat qu'on obtiendrait, d'après cet auteur. S'il s'agit de tuberculose pulmonaire, on commence par injecter des doses très faibles; dans les cas heureux, l'amélioration se produit rapidement : la toux devient plus rare; l'expectoration prend un caractère muqueux; l'état général s'améliore, les bacilles diminuent et finissent par disparaître; ce résultat peut être obtenu en 4 ou 6 semaines, au moins chez les malades atteints de phtisie commençante; ce sont ceux qui, d'après Koch, peuvent être guéris d'une manière certaine. Pourtant, alors même que la maladie est arrivée à la période d'excavation, et que le poumon est envahi par d'innombrables microbes pyogènes, le traitement pourrait encore amener une certaine amélioration.

En étudiant de plus près les modifications qui surviennent du côté des foyers tuberculeux, on constate que la lymphe agit sur les tissus, à la condition que ceux-ci soient encore vivants et imprégnés de toxine par le fait de la maladie. Quant aux bacilles, ils ne seraient pas atteints et seraient simplement rejetés avec les parties voisines; pourtant Fræntzel en a trouvé d'altérés à la suite des injections. Quoi qu'il en soit, l'action principale porte sur les tissus qui entourent les tubercules, et le mécanisme de cette action a été mis en évidence par les expériences de M. Bouchard. Cet auteur a reconnu que la tuberculine agit en excitant le centre vaso-dilatateur; si on examine le fond de l'œil d'un lapin auquel on a injecté cette substance, on voit se produire une dilatation active des vaisseaux (d'où le nom d'*ectasine* donné par M. Bouchard à la lymphe); cette dilatation persiste pendant plusieurs jours. Mais si, chez un lapin ainsi préparé, on vient à injecter une substance vaso-constrictive ou *anectasine* (par exemple la culture stérilisée du bacille pyocyanique), on voit la papille s'anémier; puis, au bout d'une demi-heure, l'action de l'anectasine ayant cessé, celle de l'ectasine se manifeste de nouveau et les vaisseaux se dilatent.

Les mêmes phénomènes se passent autour des foyers tuberculeux qui, par suite de la dilatation vaso-motrice, deviennent le siège d'une abondante exsudation de sérosité et d'une diapédèse active (Kromeyer, Cornil); le tissu néoplasique résiste, ou bien il est frappé secondairement (nécrose de coagulation, suppuration, dégénérescence graisseuse), et peut s'éliminer. S'il s'agit d'une ulcération occupant une muqueuse, on la voit se déterger et se transformer en une plaie simple, couverte de bourgeons de bonne nature (Jurgens).

Koch a remarqué encore que les injections successives déterminent des réactions de moins en moins violentes. Ce résultat, d'après lui, ne tient pas à l'accoutumance, mais à la disparition progressive des tissus malades; quand toutes les néoplasies sont éliminées, la réaction devient semblable à celle que présente un homme sain. Remarquons pourtant que dans quelques cas la sensibilité du patient alla en augmentant à chaque nouvelle inoculation. Ailleurs, l'accoutumance s'établit bien avant l'élimination des parties malades.

Avant de rechercher quels sont les résultats obtenus par les divers médecins qui ont expérimenté la tuberculine, nous devons indiquer brièvement les principaux dangers auxquels ce médicament expose.

Ces dangers dépendent tantôt d'une intoxication générale, tantôt d'une réaction locale trop intense. C'est ainsi que, du côté de l'appareil respiratoire, on a noté de l'œdème pulmonaire ou de l'œdème de la glotte qui a pu tuer par suffocation, des hémoptysies, des épanchements pleuraux, des broncho-pneumonies; dans d'autres cas, l'auscultation a révélé une aggravation des signes physiques en rapport avec des lésions pulmonaires, qui ont pu parfois déterminer la mort. Virchow a insisté sur ces lésions qu'il désigne sous le nom de « pneumonie de l'injection » et qui sont essentiellement constituées par un processus phlegmoneux, pouvant subir une rapide destruction et donner lieu à des excavations pulmonaires. En même temps, on voit apparaître des poussées nouvelles de petits tubercules, dues à une « mobilisation » des bacilles; une phtisie à marche plus ou moins torpide pourra ainsi se terminer rapidement par généralisation de l'infection et développement d'une tuberculose miliaire aiguë.

Les expérimentateurs qui ont étudié, sur les cobayes tuberculeux, l'action des doses thérapeutiques de tuberculine ont souvent observé des effets semblables. Rien d'instructif à cet égard comme les recherches de M. Arloing et de ses collaborateurs : la lymphe a hâté la généralisation et parfois elle l'a déterminée chez des animaux inoculés avec un virus atténué, capable de produire seulement des lésions locales.

Mais ce qui frappe, à l'autopsie des animaux ayant succombé à la suite d'une injection de lymphe, ce sont les congestions intenses qu'on trouve au niveau des viscères. Ces mêmes phénomènes se produisent chez l'homme. C'est ainsi qu'on a signalé des néphrites hémorragiques, des congestions rénales, se traduisant par de l'albuminurie ou de l'hématurie; dans un cas de Rosenbach, le malade fut atteint d'une anurie presque complète; en 24 heures, il rendit 50 centimètres cubes d'une urine acajou, se prenant en masse par adjonction d'acide nitrique. Chez des enfants atteints de méningite tuberculeuse, l'usage de la lymphe détermina un œdème aigu des méninges, qui hâta la terminaison funeste. Enfin, sous l'influence du médicament, on a pu voir des ulcérations intestinales aboutir à la perforation.

Parmi les manifestations qu'on peut rattacher à l'intoxication générale, quelques-unes sont peu graves : telles sont diverses éruptions, la leucocytose,

l'albuminurie et l'urobilinurie (Cavallero), la peptonurie; ce dernier symptôme dépend bien du médicament lui-même, puisqu'on a pu l'observer chez des sujets sains (Kahler) ou chez des animaux normaux (Bouchard). Dans d'autres cas, les phénomènes sont plus sérieux : c'est du délire passager ou même des psychoses permanentes (Jolly); de l'angine de poitrine, des pertes de connaissance, du coma; enfin on peut voir survenir une tendance au collapsus cardiaque, avec cyanose, refroidissement des extrémités, faiblesse et irrégularité du pouls; il peut même se produire des lésions permanentes de l'endocarde (Hallopeau).

C'est seulement lorsque les altérations sont superficielles et que les parties mortifiées peuvent s'éliminer facilement que le remède est assez bien supporté. Les accidents sont en effet plus rares lorsqu'on se sert de la lymphe contre la tuberculose cutanée, la tuberculose de la conjonctive, du nez, de la bouche, de l'intestin; au niveau du larynx son action doit être surveillée de près; enfin pour le poumon on ne peut l'employer que si les lésions sont peu avancées ou si les excavations communiquent largement avec les bronches. Remarquons du reste que si les tissus altérés ne peuvent s'éliminer au dehors, on n'obtiendra jamais d'effets favorables. M. Cornil, dans la tuberculose articulaire, a vu se produire au niveau des jointures malades un gonflement énorme et fort douloureux; au bout de quelque temps, les manifestations se calmèrent, mais il ne survint aucune amélioration. Au contraire, on a obtenu de bons résultats dans quelques cas où l'on a pu intervenir chirurgicalement.

Les dangers auxquels la lymphe expose sont-ils compensés par les bénéfices que peut en tirer le malade? La réponse n'est plus douteuse actuellement.

Même dans les tuberculoses externes, l'amélioration, quand elle s'est produite, n'a été le plus souvent que relative et passagère. Dans les cas de lupus, c'est-à-dire dans les cas où on a obtenu les meilleurs résultats, il n'y a que les nodules superficiels qui s'éliminent; ceux qui occupent la profondeur ne peuvent être rejetés, et bientôt les malades ne présentent plus de réaction à leur niveau, même quand on emploie les doses de $0^{cc},08$. Rien n'est instructif, à cet égard, que la lecture du rapport que M. Besnier a rédigé au nom de la commission de l'hôpital Saint-Louis. Le traitement a porté sur 38 cas de lupus : fréquemment une amélioration est survenue, surtout dans les formes ouvertes de la maladie ; mais cette amélioration n'a pas été durable et l'affection a repris son cours; parfois elle s'est aggravée.

Ainsi, même sur ces tuberculoses atténuées, le traitement de Koch est souvent inefficace; il peut être dangereux dans les autres cas; aussi conçoit-on que, peu à peu, on ait abandonné l'usage de la lymphe.

Il serait pourtant injuste de condamner la méthode. Si la tuberculine, prise dans son ensemble, est plus nuisible qu'utile, on peut espérer qu'on arrivera un jour à séparer les substances curatives qu'elle semble renfermer. C'est ce qu'a d'abord essayé Koch, avec l'aide de Proskauer et Brieger; mais la substance qu'il a obtenue donne lieu aux mêmes dangers que la tuberculine brute et n'est pas plus recommandable. W. Hunter a annoncé au Congrès de Londres de 1891, qu'il avait isolé de la tuberculine trois substances actives : la première, de nature albuminoïde, est hyperthermisante; les deux autres sont des albumoses dont l'une possède un pouvoir phlogogène, dont l'autre exerce une action curative. Klebs, Kühne, Röhmer ont poursuivi des recherches analogues.

Dans une communication récente, Koch[1] a indiqué une nouvelle préparation de tuberculine. On triture les bacilles desséchés dans un mortier d'agate avec un pilon de même substance. On reprend le magma dans un peu d'eau et on le centrifuge pendant 30 à 45 minutes. Le liquide obtenu est la tuberculine O, qui est analogue à l'ancienne tuberculine brute; elle ne possède pas de propriétés thérapeutiques. On reprend alors le résidu, on le sèche, on le triture de nouveau et, après y avoir ajouté de l'eau, on le soumet à la force centrifuge. Après avoir répété plusieurs fois cette même opération, on a épuisé presque tout le précipité et obtenu une série de liquides qu'on mélange. On a ainsi la tuberculine R qui, contrairement à la tuberculine O, renferme les substances insolubles dans la glycérine.

Cette nouvelle tuberculine est bactéricide; elle ne provoque pas d'abcès et possède le pouvoir immunisant et curateur. Elle doit être employée chez l'homme, d'après Koch, en commençant par des doses minimes; on injectera d'abord sous la peau 1/500 de milligramme de substance solide pour arriver peu à peu à 2/100 de milligramme. Il n'y aurait pas de réaction fébrile.

Nous ne pouvons savoir actuellement quel est l'avenir réservé à cette nouvelle méthode. Cependant, les recherches de contrôle de Letulle et Peron[2] ne lui sont guère favorables; celles de Borquier[3] démontrent simplement que la tuberculine R peut être maniée sans danger.

Quelle que soit la valeur des applications pratiques, on ne peut nier l'importance, au point de vue de la physiologie pathologique, des recherches de Koch. Les propriétés si curieuses de la lymphe, son action sur les tubercules, les modifications qu'elle détermine à leur niveau, voilà autant de faits d'un intérêt considérable. Aussi souhaitons-nous vivement que les échecs thérapeutiques ne diminuent pas la gloire de la découverte expérimentale.

**Sérothérapie.** — MM. Richet et Héricourt [4] ont fait les premiers essais de sérothérapie antituberculeuse en injectant du sang de chien dans le péritoine de lapins inoculés avec des cultures de tuberculose aviaire ou bovine : la quantité de sang transfusé variait de 16 à 41 grammes; la mortalité des témoins fut de 55 pour 100; la mortalité des transfusés de 17 pour 100.

Bientôt, Bertin et Picq [5] firent des tentatives analogues avec du sang de chèvre, animal réputé réfractaire à la tuberculose; ils réussirent, en employant 2$^{gr}$,5 par kilo, à entraver ou arrêter le développement de la maladie.

On ne tarda pas à appliquer ces résultats à la clinique. Bertin et Picq [6], Bernheim [7], Lépine [8] se servirent du sang de chèvre qu'ils injectèrent sous la

(1) Koch, Ueber neue Tuberkulinpræparate. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1er avril 1897.

(2) Letulle et Peron, La nouvelle tuberculine de Koch. *La Presse médicale*, 21 août 1897.

(3) Borquier, La nouvelle tuberculine R et son emploi, en particulier dans la tuberculose pulmonaire. *Thèse de Paris*, 1897.

(4) Héricourt et Richet, Influence de la transfusion péritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. *Soc. de biol.*, 2 mars 1889. — Nombreuses notes dans les Comptes rendus de la même Société depuis 1889.

(5) Bertin et Picq, Sur l'influence de la transfusion du sang de chèvre sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. *Académie de médecine*, 15 sept. 1890.

(6) Bertin et Picq, De la transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose. *Soc. de biol.*, 29 déc. 1890. — Traitement de la phtisie pulmonaire par les injections du sang de chèvre. *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1891, p. 418.

(7) Bernheim, Injections sous-cutanées de sérum de sang de chèvre. *Ibid.*, p. 430.

(8) Lépine, Sur l'application à l'homme de la méthode de traitement de la tuberculose de Richet et Héricourt. *Semaine médicale*, 21 janv. 1891.

peau ou dans les veines : Héricourt et Richet (¹), Héricourt, Langlois et Saint-Hilaire (²) pratiquèrent des injections sous-cutanées de sang de chien et firent ingérer aux malades des confitures préparées avec le sang; on obtint ainsi un certain nombre de résultats qui parurent encourageants. Feulard (³) observa une amélioration de l'état général des lupiques auxquels il injectait du sérum de chien et, dans 5 cas, il obtint la régression de lésions locales. Enfin M. Pinard (⁴) se trouva bien de l'emploi du sang de chien chez les enfants issus de parents tuberculeux.

Malgré ces résultats encourageants, l'usage du sang des animaux normaux ne devait pas conduire à une méthode définitive. Presque jamais le sérum des êtres naturellement réfractaires n'a de véritable pouvoir curateur; c'est que l'immunité naturelle est toujours contingente et qu'elle est loin d'être absolue. En matière de tuberculose, cette loi est d'autant plus exacte que nous ne connaissons pas un seul mammifère qui soit vraiment doué d'une résistance notable. Le sérum des gallinacés, les seuls animaux qui jouissent d'une certaine immunité, ne possède pas non plus le pouvoir d'enrayer l'évolution de la tuberculose chez les mammifères auxquels on l'injecte.

Les extraits d'organes, expérimentés par Silvestrini et Baduel, par Cadiot, Gilbert et Roger, ne se sont pas montrés plus efficaces.

Nous pouvons donc conclure de toutes ces expériences, qu'on n'a pas trouvé jusqu'ici un seul animal capable de fournir des substances utilisables contre la tuberculose.

On est dès lors conduit à rechercher si par différents procédés on n'arriverait pas à conférer artificiellement au sérum de certains animaux un pouvoir thérapeutique. Bien des tentatives ont été faites dans cette voie. Malgré leur multiplicité apparente, les procédés employés peuvent se ramener à trois : 1° emploi de cultures vivantes; 2° emploi de cultures stérilisées; 3° méthode mixte, mettant à profit les produits solubles et les cultures vivantes.

1° *Sérum provenant d'animaux traités avec des cultures vivantes.* — Ce procédé a été diversement utilisé. MM. Héricourt et Richet, ayant obtenu une immunité relative chez les chiens qui avaient reçu de la tuberculose aviaire, furent tout naturellement conduits à étudier l'action thérapeutique de leurs humeurs. Ils se servirent de la sérosité qu'on obtient en inoculant sous la peau de la tuberculose aviaire chez le chien; ce liquide, auquel les auteurs donnent le nom de *phymoserum* (⁵), débarrassé des leucocytes qui s'y trouvent, se montre doué de propriétés vaccinantes très nettes pour le lapin.

Mais les auteurs semblent avoir renoncé à cette méthode pour préparer un *néosérum* avec des animaux inoculés de tuberculose humaine.

Le procédé de MM. Héricourt et Richet consiste à inoculer des animaux peu sensibles, âne ou chien, avec de la tuberculose humaine. Dans une première

(¹) Héricourt et Richet, Technique des procédés pour obtenir du sérum pur d'un chien et innocuité des injections de ce liquide chez l'homme. *Soc. de biol.*, 17 janv. 1891.
(²) Héricourt, Langlois et Saint-Hilaire, Effets thérapeutiques des injections de sérum de chien (hémocyne) chez l'homme dans le cours de la tuberculose. *Ibid.*, 24 janv. 1891.
(³) Feulard, Sur la valeur thérapeutique du sérum de chien. *Soc. franç. de dermatologie et syphilographie*, juillet 1891.
(⁴) Pinard, Documents pour servir à l'histoire des injections de sérum de chien pratiquées chez les nouveau-nés issus de tuberculeuses. *Annales de gynéc.*, nov. 1891.
(⁵) Héricourt et Richet, *Études expér. et cliniques sur la tuberculose*, 1891, p. 139.

série d'expériences [1], le sérum fut fourni par un âne ayant reçu, un mois auparavant, une injection de tuberculose humaine virulente; tandis que tous les cobayes témoins étaient morts au bout de 2 mois; sur 4 cobayes traités, 2 étaient encore vivants au bout de 71 jours. Dans une autre note [2], les auteurs annoncent qu'ils ont inoculé des chiens avec des bacilles tuberculeux, préalablement débarrassés de la tuberculine par le lavage; les inoculations furent faites dans les veines et les animaux furent saignés au bout de 10 jours; le sérum servit à traiter une femme de 34 ans, chez laquelle on observa une amélioration très manifeste.

Quelques mois plus tard, MM. Redon et Chenot [3] annonçaient qu'on peut entraver la tuberculose des lapins et des cobayes en leur injectant du sérum provenant d'ânes ou de mulets inoculés au préalable avec de la tuberculose et n'ayant présenté aucune lésion à la suite de cette opération. Les résultats furent encore meilleurs en employant le sérum d'équidés traités d'abord par le tanin, puis par du virus tuberculeux actif; « dans ce dernier sérum, l'action antituberculeuse est doublée d'une action antiseptique capable d'entraver le développement des agents de la putréfaction et de la suppuration, associations microbiennes qui compliquent et aggravent si souvent l'évolution de la tuberculose ».

Voilà évidemment des résultats fort intéressants; mais on peut regretter que les auteurs n'aient pas publié leurs recherches avec plus de détails. Nous ne pouvons nous empêcher, en effet, de faire quelques remarques.

Le chien, l'âne, le mulet ou le cheval sont loin de présenter une résistance naturelle aussi marquée qu'on le croit généralement. Dans les cas où des chiens et des chèvres ont supporté des inoculations virulentes, dans ceux où les animaux de ces mêmes espèces n'avaient eu que des lésions fort discrètes, Silvestrini [4] n'obtint aucun effet notable en traitant avec leur sérum des cobayes tuberculeux. Avec Cadiot, nous avons essayé, sans plus de succès, le sérum provenant d'un âne, qui présentait, à la suite d'une inoculation de tuberculose humaine, une volumineuse lésion locale; les cobayes qui reçurent le sérum succombèrent même plus vite que les témoins.

Cependant, Broca et Charrin [5] ont obtenu chez l'homme des résultats encourageants. Le sérum employé provenait de chiens porteurs d'une lésion tuberculeuse locale; les injections, faites à des malades atteints de lupus ou d'ulcérations fongueuses consécutives à des interventions chirurgicales incomplètes, ont produit une amélioration notable, une rétrocession des lésions.

Comment expliquer ces effets favorables? Faut-il penser que le sérum a simplement agi comme le sérum normal du chien, qui possède aussi la propriété d'améliorer les tuberculoses cutanées? (Feulard). Cette interprétation est admissible, mais il convient peut-être d'invoquer une action comparable à celle de la tuberculine. Il semble, en effet, qu'au cours de la tuberculose, le sang renferme une substance analogue à celle que Koch a extraite des cultures de son bacille; il est possible que le sang de chien tuberculeux représente une

[1] Héricourt et Richet, Expériences sur la sérothérapie dans la tuberculose. *Soc. de biol.*, 12 janv. 1895, p. 13.

[2] Héricourt et Richet, A propos de la sérothérapie dans la tuberculose. *Ibid.*, p. 15.

[3] Redon et Chenot, Sérothérapie de la tuberculose. *Ibid.*, 29 juin 1895, p. 493.

[4] Silvestrini, Contributi agli studi della sieroterapia nell' infezione tubercolare. *Acad. medico-fisica Fiorentina*, 12 fév. 1896.

[5] Broca et Charrin, Traitement des tuberculoses cutanées par le sérum de chien tuberculeux. *Soc. de biol.*, 27 juill. 1895, p. 605.

dilution de tuberculine, trop légère pour provoquer des réactions dangereuses, suffisante pour améliorer les lésions locales. L'explication nous semble d'autant plus admissible que c'est dans le lupus et les tuberculoses externes que la lymphe de Koch a agi le plus efficacement.

Si les cultures virulentes ne semblent pas donner de bons résultats, on peut espérer que les cultures atténuées en fourniront de meilleurs. C'est ce que tendent à prouver quelques recherches publiées par de Schweinitz et Dorset (1). Des chevaux en ont reçu des quantités considérables, jusqu'à 4590 centimètres cubes en 8 mois. Le sérum des animaux ainsi traités a la propriété de prolonger la vie des cobayes tuberculeux, et même d'en sauver quelques-uns.

*Sérum d'animaux traités avec des cultures stérilisées, des extraits, de la tuberculine, etc.* — Partant de ce principe que la présence d'un poison suscite dans l'organisme la production d'une antitoxine, il était tout naturel de chercher ce que déterminerait chez les animaux l'injection du poison tuberculeux, notamment de la tuberculine.

Héricourt et Richet (2) ont opéré avec du sérum ou du lait d'ânesses ayant reçu au préalable de la lymphe de Koch; les animaux traités avec ces produits ont succombé plus rapidement que les témoins.

Quelques mois plus tard, M. Boinet (3) annonçait que le sérum de chèvres tuberculinisées peut préserver les cobayes auxquels on fait ensuite une inoculation de tuberculose virulente. Le sérum, employé chez des malades, a produit des améliorations dans les tuberculoses légères, mais il est resté sans effet chez les individus porteurs de cavernes, chez ceux qui présentaient des poussées aiguës, fébriles ou avaient des hémoptysies.

La présence d'une antituberculine dans le sang des animaux traités par la tuberculine a été surtout mise en évidence par les recherches de Behring et de Niemann.

Behring (4), en collaboration avec Wernicke et Knorr, a trouvé l'antituberculine dans le sang d'hommes et d'animaux ayant reçu des quantités progressivement croissantes de tuberculine; pour la mettre en évidence, les auteurs injectent à des cobayes tuberculeux des doses mortelles de tuberculine; ceux qui reçoivent en même temps le sérum ne succombent pas.

Niemann (5) a publié des expériences analogues; il se sert d'animaux fort différents, chiens, chèvres, cobayes, rats blancs, hérissons, et leur injecte des doses croissantes de tuberculine, ou mieux du précipité obtenu au moyen de l'alcool de façon à se débarrasser de la glycérine; il leur confère ainsi une certaine immunité contre les inoculations virulentes. Il essaye alors le sérum sur des cobayes tuberculeux; voici les résultats : une dose de tuberculine de 0gr,4 tue les animaux en 14 à 17 heures; la même dose mélangée à 8 centimètres cubes de sérum tue en 20 à 30 heures; avec 10 centimètres cubes la survie est

(1) De Schweinitz and Dorset, Some products of the Tuberculosis Bacillus and the treatment of exp. Tuberculosis with antitoxic serum. *Centralb. für Bakt.*, 1897, Bd XXII.

(2) Héricourt et Richet, Exp. sur la sérothérapie dans la tuberculose. *Soc. de biol.*, 12 janv. 1895, p. 13.

(3) Boinet, Traitement de la tuberculose humaine par le sang de chèvre inoculé avec de la tuberculine. *Ibid.*, 6 juill. 1895, p. 543.

(4) Behring, Leistungen und Ziele der Serumtherapie. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1895, n° 38.

(5) Niemann, Ueber Immunität gegen Tuberkulose und Tuberkuloseantitoxin. *Centralb. für Bakteriologie*, Bd XIX, p. 214; 21. feb. 1896.

de 22 jours; avec 12 centimètres cubes, de 35 à 42 jours. Enfin 6 grammes de sérum, provenant d'une chèvre qui avait reçu de la tuberculine et des bacilles tués, permirent des survies de 50 à 70 jours.

Maffucci et di Vestea (1) injectent à des moutons 456 à 1670 milligrammes de bacilles tués par un chauffage à 110° pendant 20 minutes. Or, des bacilles vivants mis en contact une demi-heure avec le sérum provenant de ces animaux perdent une partie de leur virulence; les cobayes inoculés avec le mélange meurent beaucoup plus lentement que ceux qui reçoivent les bacilles seuls ou ceux qui reçoivent séparément les bacilles et le sérum; ces derniers survivent cependant un peu plus longtemps que les témoins, mais les différences sont légères.

Il semble donc que, sous l'influence des produits tuberculeux, il se forme dans l'organisme une substance ayant pour effet d'atténuer l'action des toxines tuberculeuses ou même des bacilles vivants; dans ce dernier cas, il faut qu'il y ait mélange *in vitro* des deux produits.

*Méthode mixte.* — Dès 1892, Babes et Proca (2) avaient eu l'idée de préparer des animaux par injection de tuberculine aviaire et humaine, puis de leur inoculer de la tuberculose aviaire, enfin de la tuberculose humaine.

Le sang et le sérum provenant de chiens, lapins, cobayes, vaches, traités de cette façon, neutralisent la tuberculine et sont capables de prévenir ou de guérir la tuberculose des lapins et des cobayes. Leur emploi produirait même des phénomènes heureux chez l'homme : la fièvre cesserait, le poids augmenterait, les lésions cutanées, le lupus notamment, pourraient s'améliorer.

*La sérothérapie antituberculeuse chez l'homme; le sérum de Maragliano.* — Nous avons dit, chemin faisant, que plusieurs auteurs avaient obtenu chez l'homme des améliorations plus ou moins nettes, plus ou moins marquées; Héricourt et Richet, Boinet, ont utilisé le sérum d'animaux dont ils pensaient avoir augmenté la résistance; Paquin a préparé un sérum d'origine équine; Bloch préconise l'usage du sang de congénères, issu du réseau capillaire sous-cutané. Mais ce sont surtout les recherches de Maragliano qui ont fait entrer la question dans la voie pratique. On se rappelle la retentissante conférence que fit, au Congrès de Bordeaux, le savant professeur de Gênes; l'auteur apportait un grand nombre d'observations recueillies d'une façon minutieuse, et accompagnées le plus souvent de schèmes qui permettaient de suivre les modifications survenues sous l'influence du traitement; il y avait une rétrocession des signes physiques et une diminution graduelle des phénomènes généraux; la fièvre disparaissait, les malades se sentaient soulagés.

Ces résultats soulevèrent quelque incrédulité et de nombreuses critiques. On reprocha à Maragliano de ne pas avoir donné de détails sur le mode de préparation de son sérum et de ne pas avoir poursuivi de recherches expérimentales.

Le savant Italien a répondu par un travail important (3), où il établit tout d'abord que les cultures tuberculeuses renferment deux sortes de substances

(1) Maffucci und di Vestea, Exper. Untersuchungen über die Serumtherapie bei der Tuberkelinfektion. *Ibid.*, p. 208.

(2) Babes, Sur la transmission des propriétés immunisantes par le sang des animaux immunisés. *Arch. des Sciences médicales*, 1896, nos 1 et 2. — Babes et Proca, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, 6 janv. 1896.

(3) Maragliano, Le sérum antituberculeux et son antitoxine, *La Presse médicale*, 1896, p. 273.

toxiques : les unes, qu'on obtient en concentrant la culture à 100°, sont représentées par les protéines, provenant du corps des bacilles; ce sont les substances qu'on trouve dans la lymphe de Koch; les autres, qu'on prépare en concentrant dans le vide à 30° la culture filtrée sur la bougie de porcelaine, ce sont surtout des toxalbumines. Or, ce deuxième liquide a une action tout opposée à celle du premier : il fait périr les animaux dans le collapsus, tandis que la tuberculine provoque de l'hyperthermie.

Les animaux qui doivent fournir le sérum, chèvres, ânes, chevaux, reçoivent des doses progressivement croissantes d'un mélange de trois parties du premier liquide et d'une partie du second. Au bout de six mois, l'immunisation est obtenue et, trois à quatre semaines après la dernière injection, on pratique la saignée. Le sérum a la propriété d'annihiler l'action toxique de la tuberculine; chez un cobaye normal, 1 gramme de sérum empêche l'action d'une dose mortelle de tuberculine; chez le cobaye tuberculeux, qui succombe à une dose de tuberculine dix fois moindre, il faut, pour le sauver, injecter 2 à 4 grammes de sérum par kilogramme. Chez l'homme tuberculeux, la dose de tuberculine qui donne la fièvre est neutralisée par 1 centimètre cube de sérum; après le traitement par le sérum, les tuberculeux deviennent insensibles à l'action de la tuberculine, même quand on emploie des doses dix fois supérieures à celles qui, au début, provoquaient des réactions.

Au point de vue théorique, il faut attribuer au sérum de Maragliano une action bactéricide et une action antitoxique; nous renvoyons pour ce point au travail original où l'on trouvera un exposé très clair des expériences de l'auteur, qui semblent conduites avec toute la précision désirable.

Chez l'homme, le traitement, consiste à injecter 1 centimètre cube tous les deux jours; dans les cas fébriles, où il ne se produit pas d'abaissement de la température, on arrive aux doses de 5 et 10 centimètres cubes; si la fièvre disparaît, on revient à la dose de 1 centimètre cube; on y revient même quand les hautes doses n'ont pas enrayé le processus fébrile. On devra arrêter en cas d'hémoptysie.

Un grand nombre de médecins se sont servis du sérum de Maragliano et, il faut le reconnaître, les observations qui ont été publiées sont assez favorables à la méthode. Le sérum rendrait service dans 91 pour 100 des cas; il guérirait dans la proportion de 16 pour 100.

Il serait évidemment prématuré de conclure que le sérum de Maragliano est le vrai spécifique de la tuberculose, qu'il est capable d'enrayer le processus morbide. De nombreux faits négatifs empêchent un pareil optimisme. Ce qu'il faut reconnaître, c'est que le médicament, aux doses indiquées par l'auteur, ne semble pas dangereux et est parfois efficace; son usage n'est pas à dédaigner, s'il réussit dans quelques cas.

Mais, avant d'apporter une opinion ferme, il nous faudra attendre le résultat des expériences thérapeutiques poursuivies sur les cobayes tuberculeux. Chez les animaux, en effet, l'infection tuberculeuse est mono-microbienne; chez l'homme, au contraire, le processus est toujours complexe; outre la tuberculose, on doit combattre toute une série d'infections secondaires. C'est là un des points d'achoppement de la sérothérapie antituberculeuse. Le jour où nous aurons un sérum capable de combattre, d'arrêter ou de détruire le bacille de Koch, nous n'aurons pas un sérum infaillible contre la phtisie; car, sauf les cas de tuberculose miliaire aiguë, l'infection est mixte et, arrivé à la troisième

période, le malade porteur de cavernes, miné par la fièvre hectique, est plus un pyohémique qu'un bacillaire. A une infection polymicrobienne, il faudrait opposer toute une série de sérums, variant d'un cas à l'autre. On conçoit l'impossibilité, sinon le danger, d'une pareille thérapeutique.

Quelles que soient les surprises que nous réserve l'avenir, les recherches de Maragliano compteront parmi les plus intéressantes qu'ait suscitées l'étude de la sérothérapie antituberculeuse.

# CHAPITRE V

## PSEUDO-TUBERCULOSES

L'expression de *pseudo-tuberculose* ou *tuberculose atypique*[1] s'applique à une série de faits fort disparates, n'ayant comme caractère commun que l'existence de petites tumeurs dont l'aspect macroscopique rappelle celui du tubercule; autrement dit, on fait rentrer dans ce groupe tous les cas où des lésions granuliques ne sont pas sous la dépendance du bacille de Koch. Il serait tout aussi logique d'y ajouter la morve et certains cas de pyohémie miliaire.

Nous conservons l'expression, parce qu'elle est généralement usitée et que tout le monde s'entend à ce sujet, à la condition de faire suivre le mot pseudo-tuberculose d'une épithète qui serve à spécifier de quelle espèce il s'agit. C'est qu'en effet les pseudo-tuberculoses sont fort nombreuses; on peut les diviser en quatre groupes :

1° Pseudo-tuberculoses par substances inanimées;

2° Pseudo-tuberculoses par parasites animaux;

3° Pseudo-tuberculoses mycosiques;

4° Pseudo-tuberculoses microbiennes.

**Pseudo-tuberculoses par substances inanimées.** — A l'époque où les expérimentateurs s'efforçaient à l'envi de renverser la doctrine de Villemin, on prétendit que toute substance introduite dans les veines ou le péritoine amenait la production de tubercules; c'est ce qu'on pensait obtenir en injectant du pus, des muscles putréfiés, des fragments de tissus, des matières inorganiques, etc. Les résultats semblaient tous concordants, depuis les recherches de Lebert et Wyss jusqu'à celles de Cohnheim et Frænkel, qui devaient plus tard revenir sur leur opinion première et reconnaître la spécificité des tubercules.

Bien des causes d'erreur s'étaient glissées dans les expériences; on avait pris pour des lésions tuberculeuses, tantôt des abcès miliaires, tantôt des infarctus, tantôt enfin des granulations produites par des substances inertes. Ces granulations ont été bien étudiées par M. H. Martin[2], qui en décrit trois variétés principales : avec la poudre de cantharide, il se produit des nodules formés par

[1] Voir la revue fort bien documentée de DUCAMP. Les tuberculoses atypiques. *La Semaine médicale*, 1893.

[2] H. MARTIN, Tuberculose des séreuses et du poumon. Pseudo-tuberculose expérimentale. *Archives de physiologie*, 1880.

des cellules embryonnaires ; avec le lycopode, la lésion est caractérisée par des cellules géantes, entourées d'éléments ronds ; enfin le poivre de Cayenne amène de vrais follicules constitués par les trois zones classiques qu'on observe dans la tuberculose. Si l'histologie était incapable de différencier ces diverses granulations, l'expérimentation devait résoudre le problème : M. Martin montra que les pseudo-tubercules n'avaient pas de propriétés infectieuses ; en les reprenant et les inoculant à un deuxième animal, on ne déterminait aucune lésion ; tout au plus produisait-on quelques granulations discrètes qui ne se réinoculaient plus. Au contraire, le tubercule vrai est inoculable en série et se transmet indéfiniment d'un animal à l'autre.

On a pu observer des productions analogues chez l'homme ; MM. Cornil et Toupet ont décrit un tubercule cutané, constitué par des follicules, mais ne contenant pas de bacilles ; un examen attentif fit trouver au centre du néoplasme de petits fragments d'écailles d'huître, autour desquels la lésion s'était développée.

A l'autopsie d'un individu qui mourut 15 jours après la perforation d'un ulcère rond, Hanau trouva de nombreuses granulations miliaires occupant le péritoine pariétal ; ces granulations avaient la structure des tubercules non caséeux ; elles ne renfermaient pas de bacilles, mais contenaient des cellules végétales (cellules pierreuses de poire).

**Pseudo-tuberculoses par parasites animaux.** — Les pseudo-tuberculoses par parasites animaux n'ont guère été observées jusqu'ici chez l'homme ; ce sont de petits tubercules jaune pâle ou verdâtres dont le volume varie d'un grain de chènevis à une noisette ; au centre, on trouve des strongles microscopiques, isolés ou réunis en pelotes.

Parmi les principales pseudo-tuberculoses vermineuses, nous signalerons celle du chat, produite par l'*Ollulanus tricuspis* (Leuckart) ; celle du mouton, appelée encore pneumonie vermineuse, due au *Pseudalius ovis pulmonalis* (Koch) ; celle du veau, qui relève du *Strongylus rufescens*. Ces pseudo-tubercules se caractérisent histologiquement par de simples amas de cellules embryonnaires ; ils sont donc plus voisins de la morve que de la tuberculose. Il n'en est pas de même de la tuberculose vermineuse du chien, produite par le *Strongylus vasorum* et bien étudiée par M. Laulanié (1). Cet observateur a montré que les œufs de strongle s'arrêtent dans les ramifications de l'artère pulmonaire et déterminent une prolifération cellulaire à l'intérieur ou autour du vaisseau (tubercules endo et exogènes). Dans le premier cas, on trouve : au centre du néoplasme, une cellule géante renfermant un œuf ou un embryon ; à la périphérie, des cellules épithélioïdes ou embryonnaires. Dans les tubercules exogènes, l'artère subit une dilatation anévrysmale et s'entoure d'une couronne de cellules géantes et de cellules épithélioïdes.

Plus récemment, Ebstein et Nicolaïer (2) ont également observé chez le chien et le chat des tubercules vermineux, dans lesquels ils ne purent rencontrer de bacilles. Enfin, Miura (3) a trouvé dans le grand épiploon d'un homme mort du

(1) Laulanié, Sur quelques affections parasitaires du poumon et leur rapport avec la tuberculose. *Archives de physiologie*, 1884.

(2) Ebstein und Nicolaïer, Beitrage zur Lehre von der Zooparasitaren Tuberculose. *Virchow's Arch.*, Bd CXVIII, 1889.

(3) Miura, Fibröse Tuberkel bedingt durch Parasiteneier. *Virchow's Archiv.*, Bd. CXVI, 1889.

béribéri des tubercules fibreux contenant des cellules géantes et produits par des œufs de distome.

**Pseudo-tuberculoses mycosiques.** — Des végétaux d'une organisation relativement élevée peuvent susciter le développement de granulations plus ou moins semblables à celles de la tuberculose.

Citons d'abord les *Streptothrix* ou *Oospora* qui établissent une transition entre les bactéries et les champignons. Un intérêt d'autant plus considérable s'attache à ce groupe qu'on tend aujourd'hui, comme nous l'avons déjà dit, à considérer le bacille de la tuberculose vraie, le bacille de Koch, comme un streptothrix. D'autre part, la maladie qui se rapproche le plus de la tuberculose, l'actinomycose, relève d'un champignon que les botanistes s'accordent à placer dans la même famille; nous étudierons ce parasite, avec tous les détails nécessaires, dans le chapitre suivant.

Parmi les autres streptothrix pathogènes, nous signalerons d'abord celui qui produit la maladie improprement appelée *farcin de bœuf*; découvert par Nocard, qui le considéra comme un cladothrix, cet agent pathogène est désigné actuellement sous les noms de *Streptothrix*, *Oospora*, *Nocardia farcinosa.*

Eppinger [1] a trouvé, chez un homme mort de méningite, un parasite dont les cultures ont provoqué chez le lapin et le cobaye une pseudo-tuberculose; rangé d'abord parmi les cladothrix, ce végétal a été justement dénommé *Oospora asteroides*, par Sauvageau et Radais. Il a été retrouvé par Almquist dans un cas de méningite, par Ferré et Faguet dans un abcès cérébral, par Sabrazès et Rivière dans les crachats d'un malade, dans le pus d'abcès sous-cutanés, dans des abcès du cerveau et des reins. Il semble donc, d'après ces faits, que l'*Oospora asteroides* puisse se rencontrer assez souvent chez l'homme.

Diverses variétés de *Mucor* peuvent également se montrer pathogènes (Lichteim), mais ce sont surtout les *Aspergillus* qui méritent d'être étudiés.

Les *Aspergillus glaucus* et *fumigatus*, notamment, produisent chez les animaux des granulations avec cellules géantes, au centre desquelles on retrouve le parasite dont l'aspect radié rappelle celui de l'actinomycète. Ces faits, bien étudiés expérimentalement par Kaufmann et surtout par Lichteim, se trouvent complétés par les intéressantes recherches de Dieulafoy, Chantemesse et Widal, Potain, Gaucher et Sergent, Rénon [2]. Ces auteurs ont décrit une maladie particulière s'observant chez les hommes que leur profession force à manier des graines ou des farines contaminées par les spores de l'*Aspergillus fumigatus*, c'est-à-dire chez les gaveurs de pigeons et chez les peigneurs de cheveux. Pour gaver les pigeons, on s'introduit dans la bouche un mélange à parties égales d'eau, de graines de vesce et de graines de millet, puis on insuffle la pâtée dans le bec des animaux; avec l'habitude, on arrive à faire 4000 à 6000 gavages par jour. La maladie avait d'abord été rattachée à une contamination par les pigeons, qui en effet peuvent être atteints d'aspergillose; mais il est démontré aujourd'hui que le mécanisme est différent : l'homme et l'oiseau sont infectés par les graines, à la surface desquelles se trouvent les spores de l'aspergillus. Les peigneurs de

(1) Eppinger, Ueber eine neue Cladothrix und eine durch sie hervorgerufene Pseudotuberculosis. *Ziegler's Beiträge zur patholog. Anat.*, Bd IX.

(2) On trouvera une étude complète de la question dans le livre de Rénon. *Étude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme*, Paris, 1897.

cheveux contractent l'aspergillose parce qu'ils saupoudrent avec la farine de seigle les cheveux qui sont trop gras.

La maladie débute comme la tuberculose ordinaire, par de la toux, des hémoptysies, une expectoration verdâtre; l'individu maigrit, présente un peu de fièvre vers le soir. L'auscultation fait entendre des râles de bronchite et une respiration sifflante, parfois des signes de pleurésie.

Ailleurs, le début s'annonce par de la bronchite et une dyspnée à exacerbations nocturnes, asthmatiformes.

Quand la maladie reste pure, la guérison est la règle après une série d'améliorations et d'aggravations qui dure de 5 à 8 ans. Mais trop souvent l'aspergillose coexiste avec la tuberculose vraie et c'est à celle-ci qu'il faut rapporter les accidents graves et la mort.

Le diagnostic ne peut être fait que par l'examen des crachats qui révèle la présence de filaments mycéliens, et par la culture qui montre que le mycélium appartient réellement à l'*Aspergillus fumigatus*. En employant le liquide de Raulin, on peut obtenir des cultures en 48 heures. Enfin, pour être bien sûr de l'espèce, on devra pratiquer des inoculations au pigeon ou au lapin.

L'injection intra-veineuse de cultures sporulées tue le pigeon en 3 ou 4 jours, le cobaye en 4 ou 5, le lapin en 6 ou 8. L'inhalation fait périr les pigeons en 12 ou 15 jours. Par l'ingestion, on provoque parfois chez le lapin une tuberculose intestinale, pouvant aboutir à la perforation.

Chez le pigeon, les lésions sont surtout fréquentes au niveau du foie et du poumon; chez le lapin, elles atteignent les reins. Elles se caractérisent par le développement de tubercules ayant les caractères histologiques du tubercule vulgaire, mais contenant à leur centre un feutrage de mycélium.

Chez l'homme, sauf quelques cas exceptionnels (Ribbert, Boyce), où elle était primitive, l'aspergillose, dans les observations où l'on a pu faire l'autopsie, était secondaire. On en décrit trois formes anatomiques : une forme bronchique, dans laquelle un épais réseau mycélien envahit les bronches ectasiées (Virchow, Ernst, Max Podack); une forme tuberculeuse (Conheim), caractérisée par le développement de tubercules aspergillaires dans un poumon déjà malade; enfin une forme caverneuse. Dans ce dernier cas, on trouve une caverne, d'origine variable (infarctus, broncho-pneumonie, cancer et surtout tuberculose); au niveau des parties sèches de l'excavation, le champignon forme des touffes verdâtres ou noirâtres. Un caractère curieux de ces cavernes, c'est qu'elles n'exhalent aucune odeur.

En dehors de l'aspergillose pulmonaire, on a signalé chez l'homme quelques cas, d'ailleurs exceptionnels, d'aspergillose du rein, de la peau, de la cornée, du nez, du pharynx. L'otomycose aspergilienne est, comme on sait, une affection assez fréquente.

Un parasite d'un ordre tout différent, l'*Oïdium albicans*, peut, dans certaines circonstances, provoquer une éruption de granulations qui établissent une transition entre les pseudo-tuberculoses et la pyémie. Chez l'homme, on a vu des granulations oïdiennes dans le cerveau (Zenker, Ribbert, Monnier), les reins (Schmorl), les poumons (Birch-Hirschfeld, Rosenstein, Ross), etc. Chez les animaux, l'injection intra-veineuse de cultures pures détermine la mort en quelques jours; à l'autopsie, on trouve d'innombrables granulations dans les reins, et, d'une façon moins constante, dans les centres nerveux, le cœur, le foie, les parois de l'appendice, le diaphragme, etc. La maladie expérimentale, ainsi

déterminée, relève d'un processus analogue à celui que provoquent les microbes; dans les deux cas, on peut vacciner les animaux contre l'agent pathogène et obtenir un sérum doué du pouvoir bactéricide et agglutinant [1].

**Pseudo-tuberculoses microbiennes.** — La retentissante découverte de Koch semblait établir à tout jamais l'unicité de la tuberculose. Elle fit vite oublier qu'en 1880, Toussaint avait décrit un microcoque trouvé chez une vache atteinte de tuberculose. Bien que l'auteur eût réussi à cultiver le microbe et à reproduire la maladie chez les chats, on crut à une erreur et personne ne garda le souvenir de ces premiers résultats. Aussi ne fut-ce pas sans une surprise mêlée d'incrédulité qu'on vit, en 1883, MM. Malassez et Vignal [2] décrire une tuberculose relevant d'un parasite différent de celui que Koch avait fait connaître; En inoculant un tubercule sous-cutané pris sur un enfant mort de méningite, ces expérimentateurs avaient déterminé une maladie transmissible en série et semblant produite par des amas de zooglées qu'on pouvait mettre en évidence dans le centre des nodules tuberculeux. Mais ce qui fit suspecter l'individualité de cette infection, c'est que plus tard, en continuant leurs recherches, les auteurs virent, par des passages successifs, les zooglées devenir de plus en plus rares. finalement, elles furent remplacées par des bacilles identiques à celui de Koch. S'est-il agi d'une contamination accidentelle, comme on l'a cru tout d'abord, ou d'une transformation véritable, comme tendraient à le faire supposer les recherches de Bataillon et Terre. D'après cette dernière hypothèse, le bacille de la tuberculose zoogléique ne serait qu'une forme de la tuberculose vraie.

La tuberculose zoogléique fut retrouvée par différents auteurs. Castro-Sofia, dont les recherches furent exécutées sous la direction de Malassez, vit les zooglées dans un abcès ossifluent du cou-de-pied. Eberth les rencontra chez un cobaye et un lapin, Nocard chez une poule. Manfredi provoqua une tuberculose zoogléique en inoculant les crachats d'un malade atteint de pneumonie, Chantemesse en introduisant à des cobayes, dans la cavité abdominale, des fragments d'ouate sur lesquels avait filtré l'air d'une salle où respiraient des tuberculeux. D'autres observations ont été rapportées par Grancher et Ledoux-Lebard, Nocard, Leroy, Pfeiffer, etc.

Les auteurs qui ont commencé l'étude de la tuberculose zoogléique se sont contentés le plus souvent d'examens microscopiques : les tentatives de culture qu'ils avaient faites étaient insuffisantes pour permettre de classer et de spécifier la maladie.

Ayant eu l'occasion d'observer une pseudo-tuberculose développée spontanément chez un cobaye, c'est-à-dire en dehors de toute inoculation, nous avons essayé d'étudier la maladie d'une façon plus complète [3].

Il nous a été très facile d'obtenir des cultures pures de l'agent pathogène. C'est un petit bacille ovalaire, mobile, à extrémités arrondies; les individus sont souvent réunis en amas, mais restent toujours distincts les uns des

(1) Roger, Les infections non bactériennes. Recherches sur l'oïdomycose. *Revue générale des Sciences*, 1896. — L'infection oïdienne. *La Presse Médicale*, 1898.

Voir aussi la thèse de Noisette. Recherches sur le champignon du muguet. Paris, 1898.

(2) Malassez et Vignal, Tuberculose zoogléique. *Archives de physiologie*, 1883. — Sur le micro-organisme de la tuberculose zoogléique. *Ibid.*, 1884.

(3) Charrin et Roger, Note sur une pseudo-tuberculose bacillaire. *Société de biologie* et *Acad. des sciences*, 1888. — Roger, Tuberculose et pseudo-tuberculoses, *Gazette hebdomadaire*, 1890.

autres. Dans certaines conditions, le bacille s'allonge sous forme de filaments.

Le microbe se développe très facilement sur les divers milieux employés en bactériologie. Sur la gélose, ce sont des traînées blanches assez épaisses. Sur la gélatine, ce sont des bandes analogues ou de petites colonies bien séparées; le milieu n'est jamais liquéfié. Le bouillon se trouble d'une façon uniforme; la pomme de terre se recouvre d'une couche peu épaisse, légèrement opaline.

Des inoculations ont été faites par différents procédés chez 35 cobayes et 37 lapins. L'injection sous-cutanée détermine, chez ces animaux, un tubercule local, bientôt suivi d'adénopathie; l'animal maigrit et meurt au bout de deux semaines environ; à l'autopsie, on trouve d'innombrables granulations dans le foie et la rate, plus rarement dans les poumons et les reins. En variant le mode d'inoculation, on peut produire avec cet agent des pleurésies séreuses ou des péritonites; on peut même, en injectant d'assez grandes quantités dans les veines, amener une vraie septicémie.

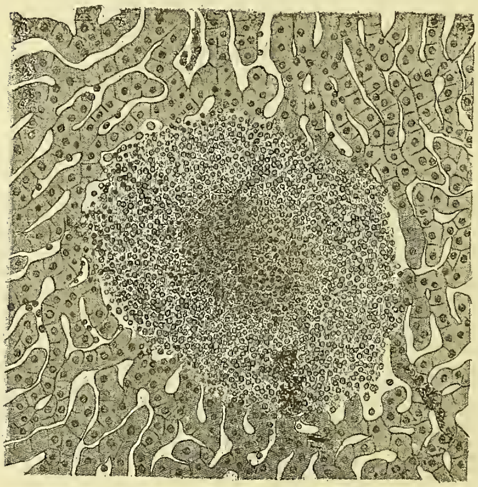


Fig. 12. — Pseudo-tuberculose bacillaire. Granulation hépatique dont les cellules centrales sont vivement colorées. — Gr. 150 D.

La souris contracte difficilement la maladie; le chien et l'âne paraissent réfractaires; le chat résiste presque toujours. Enfin, le pigeon succombe lentement. A l'autopsie on trouve des exsudats fibrineux, péricardiques et périhépatiques, sans granulations.

L'étude histologique doit être faite de préférence sur des coupes du foie; elle établit que les granulations diffèrent considérablement de la tuberculose vraie et de la tuberculose zoogléique.

La lésion est d'une simplicité extrême (fig. 12) : c'est un amas de cellules rondes ou de cellules épithélioïdes à noyau volumineux; nulle part on n'observe de dégénérescence; la partie centrale est celle qui se colore le plus vivement. Au contraire, dans la tuberculose zoogléique, le centre des nodules apparaît comme une zone granuleuse (fig. 13), et c'est dans cette zone que le parasite s'accumule sous forme de zooglées. En nous appuyant sur ces caractères histologiques différents, nous avons admis que la tuberculose zoogléique et la pseudo-tuberculose bacillaire représentent deux affections distinctes; ce fut également l'opinion de M. Malassez.

Mais, dans ces derniers temps, la tuberculose zoogléique fut étudiée à nouveau par MM. Grancher et Ledoux-Lebard [1], Nocard et Masselin, Zagari, qui indiquèrent les caractères des cultures d'une façon précise; ces auteurs admirent que notre maladie doit être assimilée à celle de MM. Malassez et Vignal. Nous pensons que l'étude histologique infirme cette manière de voir, et nous croyons qu'il s'agit de deux affections voisines, mais différentes.

[1] Grancher et Ledoux-Lebard, Recherches sur la tuberculose zoogléique. *Archives de méd. exp.*, 1889 et 1890.

Peu de temps après la publication de nos premières recherches, Dor a décrit une pseudo-tuberculose strepto-bacillaire provenant d'un lapin qui avait succombé spontanément. Nous avons eu l'occasion, pendant l'hiver de 1897, de voir périr, dans notre laboratoire, un certain nombre de lapins et de cobayes : à l'autopsie, nous avons trouvé des granulations dans le cæcum, et notamment au niveau de la plaque de Peyer iléo-cæcal, et chez le lapin, dans l'appendice; il y avait en même temps, dans la plupart des cas, des tubercules du foie et de la rate. Les cultures nous ont donné un petit bacille disposé en chaînettes, tout à fait semblable au strepto-bacille de Dor. L'examen histologique des tubercules nous a montré une structure identique à celle de la tuberculose zoogléique. Nous sommes donc tenté d'identifier les tuberculoses strepto-bacillaire et zoogléique. Mais nous avons pu reconnaître de nouveau que cette tuberculose, par ses caractères anatomiques, diffère de celle que nous avions décrite.

De ces pseudo-tuberculoses, il faut rapprocher la syphilis expérimentale de Disse et Taguchi, la pseudo-tuberculose observée chez le cobaye par Morat et Doyon, celle déterminée par l'inoculation de matière soupçonnée charbonneuse (Zagari) ou l'injection de lait (Parietti), celle survenue spontanément chez l'antilope (Cornil et Toupet), le lièvre (Mégnin et Mosny). Quant à la tuberculose décrite par Amrusch, elle présente ce caractère particulier que les zooglées, qui la déterminent, se colorent par la méthode de Koch.

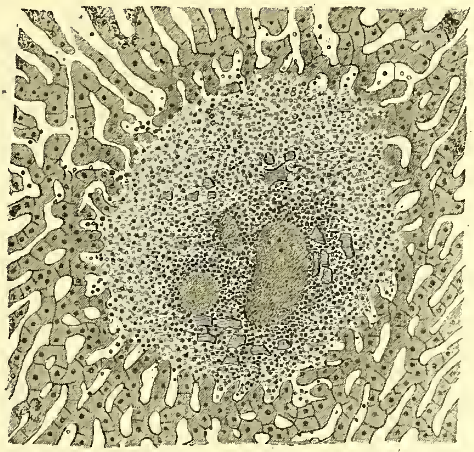


Fig. 15. — Tuberculose zooglétique.
Granulation hépatique, présentant trois masses zooglétiques d'aspect caséeux et des débris de trabécules hépatiques. — Gr. 100 D.

Peut-être faut-il rapprocher ce dernier microbe de celui qui a été trouvé par Lidia Robinowitsch. Examinant 80 échantillons de beurre, l'auteur obtint 23 fois un bacille se colorant comme celui de Koch, mais ayant la propriété de croître à la température ambiante et de donner de l'indol dans les cultures. Inoculé aux animaux, ce bacille détermine une tuberculose remarquable par l'absence de cellules géantes. Ce qui tend encore à démontrer qu'il ne s'agit pas du bacille de Koch, c'est que les animaux infectés ne réagissent pas sous l'influence de la tuberculine.

Il existe deux pseudo-tuberculoses qui méritent probablement une place particulière : ce sont celle de Preisz et Guinard et celle de J. Courmont.

La première a eu pour point de départ une tuberculose du mouton; elle est due à un fin bacille mesurant 3 μ de long et différant nettement des agents décrits jusqu'ici. Guinard et Morey ont fait de cette infection une étude complète.

La pseudo-tuberculose de Courmont (1) provenait d'un bœuf et était due à un bacille que l'auteur a pu cultiver : les cultures récentes de ce microbe amènent

(1) Courmont, Sur une nouvelle tuberculose bacillaire d'origine bovine. *Études sur la tuberculose, publiées sous la direction de M. Verneuil*, t. II, 1890.

chez le lapin la production de granulations et chez le cobaye une septicémie, avec des cultures anciennes le résultat est inverse : septicémie chez le lapin, granulations chez le cobaye.

Ce qui donne un grand intérêt à l'étude des pseudo-tuberculoses bactériennes, c'est qu'elles existent chez l'homme, comme l'établissent les recherches de Malassez et Vignal, de Castro-Sofia, de Babès, de Masselin. Quelques observations récentes tendent même à prouver qu'elles sont assez fréquentes.

MM. Du Cazal et Vaillard (1) ont fait l'autopsie d'un homme qui succomba rapidement à une infection caractérisée par de la fièvre, de la diarrhée, des douleurs abdominales. A l'autopsie, on trouva une éruption des nodules caséeux dans le péritoine et le pancréas. Ces lésions renfermaient un gros bacille qui a été cultivé; il est facultativement anaérobie, liquéfie la gélatine et communique aux cultures une odeur ammoniacale. L'inoculation sous-cutanée reproduisit la maladie chez le lapin; l'injection intra-veineuse amena, suivant la dose, une granulie ou une septicémie. Le cobaye a paru réfractaire.

Peu de temps après cette publication, M. Legrain (2) décrivit un bacille semblable qui se trouvait associé au bacille de Koch dans les crachats d'un phtisique.

Puis vinrent les recherches de MM. Hayem et Lesage qui, dans un cas de tuberculose des capsules surrénales, ont trouvé un bacille analogue, sinon identique, à celui qui caractérise notre pseudo-tuberculose bacillaire; en poursuivant l'étude de ce microbe, M. Lesage a trouvé qu'il se rapprochait considérablement du *Bacillus coli communis*.

Mentionnons encore les cas de tuberculose miliaire aiguë, dans lesquels on n'a pu déceler la présence du bacille de Koch : tels sont notamment les faits rapportés par Kouskow, par Charrin, par J. Courmont. Dans les deux cas publiés par Courmont, il s'agissait d'individus de souche tuberculeuse, dont les lésions pulmonaires déterminèrent chez le cobaye une tuberculose atypique, à marche rapide. Enfin, dans un travail tout récent, P. Courmont (3) a décrit une pseudo-tuberculose bacillaire ayant pour point de départ une arthrite fongueuse du coude, développée chez un homme de 51 ans à la suite d'un traumatisme.

Il est certain qu'en étudiant systématiquement toutes les lésions d'apparence tuberculeuse qu'on rencontre chez l'homme on réunirait de nombreux exemples de tuberculose atypique. A constater leur fréquence chez les animaux, on ne peut douter de leur fréquence chez l'homme. Actuellement, des cas de pseudo-tuberculose ont été rencontrés douze fois chez l'homme, une dizaine de fois chez le lapin, le cobaye, deux fois chez le bœuf et le mouton, une fois chez la vache, l'antilope, le lièvre, la poule. D'autres fois, les microbes provenaient du lait, du beurre, de l'air, du sol. Ils doivent même être très répandus sur la terre, ce qui explique leur fréquence chez les petits rongeurs, cobaye et surtout lapin, où la maladie, dont la porte d'entrée est suffisamment indiquée par les lésions du tube digestif, sévit parfois sous forme épizootique.

(1) Du Cazal et Vaillard, Sur une maladie parasitaire de l'homme transmissible au lapin. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

(2) Legrain, Sur une pseudo-tuberculose produite par un bacille trouvé chez un phtisique. *Bulletin médical*, 1891.

(3) P. Courmont, Sur une forme nouvelle de tuberculose strepto-bacillaire d'origine humaine. *Archives de Méd. exp.*, 1898.

En coordonnant les divers faits publiés jusqu'ici, on arrive à la classification suivante :

Tuberculose coccienne de la vache (Toussaint, 1880).
Tuberculose zoogléique (Malassez et Vignal, 1883).
Pseudo-tuberculose bacillaire (Charrin et Roger, 1888).

| | |
|---|---|
| Pseudo-tuberc. (probabl. zoogléique) | du cobaye (Zagari). |
| | du lapin (Dor : tuberc. strepto-bacillaire). |
| | du lièvre (Mégnin et Mosny). |
| | de l'antilope (Cornil et Toupet). |

Pseudo-tuberculose bacillaire fétide (Parietti).
Pseudo-tuberculose bacillaire du mouton (Preisz et Guinard).
Pseudo-tuberculose bacillaire du bœuf (Courmont).

| | |
|---|---|
| Pseudo-tuberc. bacillaires humaines | de Du Cazal et Vaillard. |
| | de Hayen et Lesage. |
| | de J. Courmont. |
| | de P. Courmont. |

# CHAPITRE VI

## ACTINOMYCOSE

L'actinomycose est une maladie liée à la présence d'un végétal spécial appartenant au genre Streptothrix, et se présentant sous forme d'amas radiés, visibles à l'œil nu.

***Historique.*** — L'actinomycose est surtout fréquente chez le bœuf et c'est chez cet animal qu'on l'a tout d'abord observée. La première mention de cette étrange maladie se trouve dans une note de Davaine [1], insérée aux comptes rendus de la Société de Biologie de 1850 ; il s'agit d'une tumeur des os maxillaires du bœuf, contenant « de petites masses d'une matière jaune qui n'a point les caractères microscopiques du tubercule ni celui du pus ». Trois ans plus tard, Robin et Laboulbène [2] publièrent trois observations recueillies chez l'homme et qui, d'après la description qu'ils donnent et la figure jointe à leur mémoire, se rapportent probablement à la maladie qui nous occupe.

En 1857, Lebert la décrivit dans son traité d'anatomie pathologique ; il figura les renflements du champignon, étudia l'action des substances chimiques, mais ne soupçonna pas la nature végétale de l'élément qu'il observait. On trouve encore dans le traité du microscope de Robin une intéressante figure de ce qu'il désigne sous le nom de concrétions cristalloïdes.

C'est à Rivolta [3] que revient le mérite d'avoir fait de l'actinomycose une maladie spéciale. En 1868, il décrivit des corpuscules particuliers analogues aux bâtonnets de la rétine, et rencontrés chez un bœuf dans un sarcome du maxillaire inférieur ; en 1875 il compléta la description de ces éléments, qu'il regarda encore comme représentant de simples cristaux. Leur nature cryptogamique

[1] Davaine, Note sur une tumeur indéterminée des os maxillaires du bœuf. *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 1850.

[2] Robin et Laboulbène, Mémoire sur trois productions morbides non décrites. *Mémoires de la Soc. de biologie*, 1853.

[3] Rivolta, Sarcoma fibroso al' bordo inferiore della branca mascellare sinistra del bove. *Medico-Veterinario*, 1868.

fut admise par Perroncito ([1]), par Bollinger ([2]) et surtout par Harz ([3]), qui leur donna le nom d'*actinomyces* pour rappeler à la fois leur nature végétale et leur aspect radié (ἀκτίς, ἴνος, rayon; μύκης, champignon).

En 1878, Israël ([4]) publia comme une nouvelle mycose une observation de pyémie chronique recueillie chez l'homme et produite par un champignon que, sur l'avis de Cohn, il rangea à côté du Streptothrix de Fœrster; à son mémoire se trouve joint un cas inédit, observé en 1845 par Langenbeck. Deux ans plus tard, à propos d'un nouveau fait, Ponfick ([5]) fit paraître un excellent travail où il discuta l'identité de la mycose d'Israël et de l'actinomycose des animaux. Dès lors la maladie prit place dans le cadre nosologique; les travaux se multiplièrent et, en 1886, Moosbrugger ([6]) put réunir 75 observations recueillies chez l'homme.

En France, l'attention fut appelée sur l'actinomycose par une communication de Nocard qui en rapporte un cas observé chez le bœuf, par des revues générales de Firket ([7]), de Mathieu ([8]), et par les thèses de Cart (1890), de Roussel (1891) et de Bécne (1892).

Malgré ces travaux, on croyait que la maladie était fort rare dans notre pays. A la suite d'une première observation recueillie par Lucet (1888), quelques faits furent rapportés, mais en petit nombre. M. Poncet eut le mérite de reprendre complètement l'étude de la question et, dans une série de mémoires, il établit que l'actinomycose est assez fréquente en France; seulement le diagnostic est fort difficile à établir et la maladie est souvent prise pour de la tuberculose, de la syphilis ou du cancer. L'attention étant appelée sur cette infection, M. Poncet a pu en réunir un assez grand nombre d'observations qui ont été publiées avec détails dans les thèses de ses élèves et ont servi de base à un important ouvrage paru récemment ([9]).

***Morphologie et biologie du parasite.*** — Ce qui caractérise essentiellement l'actinomycose, c'est la présence, dans le pus ou dans les tissus, de petits grains jaunes, opaques, onctueux au toucher, d'un volume variable, mais dont les dimensions oscillent en général entre celles d'un grain de lycopode et d'un grain de millet.

Les grains d'actinomycose ont le plus souvent une coloration d'un jaune d'or ou de soufre; quelquefois ils sont blanchâtres et transparents; c'est l'aspect qu'ils revêtent quand ils sont jeunes; ailleurs leur coloration est foncée, verte ou sépia; elle était noire dans un cas d'actinomycose hépatique, rapporté par Langhans.

En isolant un de ces grains, on constate qu'il se laisse facilement écraser; il est formé d'un agrégat de petites boules ayant de 0$^{mm}$,3 à 0$^{mm}$,5 sur 0$^{mm}$,18

([1]) Perroncito, Osteosarcoma della mascella anteriore e posteriore nei bovini. *Enciclopedia agraria italiana di G. Cantani*, 1875.

([2]) Bollinger, Ueber eine neue Pilzkrankheit bein Rinde. *Centralb. f. d. med. Wiss.*, 1877

([3]) Harz, *Deutsch. Zeitschr. f. Thiermed.*, 1879; suppl. Heft.

([4]) Israel, Neue Beobachtungen auf dem Gebiete der Mykosen des Menschen. *Arch. f. path. Anat. und Physiol.*, LXXIV, 1878. — Neue Beiträge zu den mykotischen Erkrankungen des Menschen. *Ibid.*, LXXVIII, 1879.

([5]) Ponfick, Ueber eine warscheinlich mycotische Form von Wirbelcaries. *Berliner kl. Wochenschrift*, 1879. — Die Actinomykose, eine neue Infectionskrankheit, Berlin, 1882.

([6]) Moosbrugger, U. die Act. des Menschen. *Beiträge z. kl. Chirurgie, herausgeg. v. Bruns.*, Bd II, 1886.

([7]) Firket, L'actinomycose de l'homme et des animaux. *Revue de médecine*, 1884.

([8]) Mathieu, De l'actinomycose. *Revue des Sciences médicales*, 1886.

([9]) Poncet et Bérard, Traité clinique de l'actinomycose humaine, Paris, 1898.

à 0mm,55. Ces boules, examinées à un faible grossissement, présentent un aspect mûriforme. Mais, pour en faire une étude plus exacte, il faut étaler les parties malades sur des lamelles, les écraser, les colorer et les porter sous le microscope. Le picro-carmin donne d'excellents résultats; le parasite forme une masse jaune qui tranche nettement sur la coloration rose des cellules qui lui restent adhérentes.

On peut encore employer la double coloration par la méthode de Gram. Avec le violet de gentiane et l'éosine, on voit la partie centrale colorée en violet, la partie périphérique en rose.

Chaque granulation est formée d'une masse centrale (fig. 14) d'où irradient de nombreux rayons divergents, dont la plupart se terminent par des renflements en massue. La masse centrale règle le volume du végétal, la longueur des rayons restant à peu près invariable. Elle est constituée par un assemblage de fibres rectilignes ou flexueuses, formant un feutrage inextricable; les filaments ont 0,5 à 2 μ et paraissent bifurqués. Au milieu d'eux se voient des corpuscules analogues aux renflements périphériques, mais plus petits que ceux-ci et plus inégaux. On y trouve encore de petites granulations réfringentes, regardées par Firket comme des microcoques adventices. Harz avait décrit à la partie centrale du parasite une cellule géante, d'où partiraient les fibrilles; cette disposition n'a pas été retrouvée par les nombreux observateurs qui ont étudié l'actinomycose.

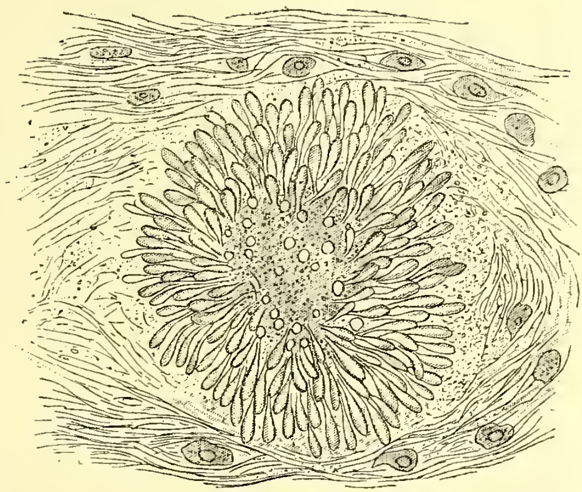


Fig. 14. — Granulation d'actinomycose. — Gr. 600 D.

Les fibrilles de la masse centrale représentent un véritable mycélium; elles se rendent en rayonnant vers la zone périphérique, qu'elles peuvent dépasser par places, pour aller atteindre les cellules épithéliales voisines. Les filaments mycéliens sont ramifiés, non cloisonnés, rectilignes ou sinueux, quelquefois contournés en vrille, larges de 0,5 à 2 μ; leur protoplasma, fragmenté en parcelles plus ou moins volumineuses, est enfermé dans une mince enveloppe.

La zone périphérique est remarquable par la présence de renflements, effilés à leur extrémité centrale, arrondis à la périphérie et ayant 4 à 2 μ de long sur 1,5 à 4 μ de large. Ces renflements ou crosses sont rattachés aux fibrilles par un mince pédicule; ce sont des saillies piriformes ou allongées en massue. La plupart sont ovales, d'autres sphériques, quelques-unes bifurquées, trifurquées ou d'aspect moniliforme. Ces renflements dont le centre est parcouru par un canal, sont constituées par de petites masses brillantes et arrondies (Boström); leur surface est régulière, parfois mamelonnée.

Considérés autrefois comme des organes sporifères, ces éléments représentent simplement des renflements mycéliens d'involution; ils se produisent quand le

développement est entravé; leur peu de vitalité explique leur fréquente infiltration par des sels calcaires.

La description que nous venons de donner s'applique aux parasites adultes; mais s'il s'agit de granulations transparentes, c'est-à-dire jeunes, on ne trouve plus de massues (Klebs); ces éléments ne se rencontrent que lorsque le végétal se présente sous l'aspect de masses jaunâtres.

Les actinomycètes résistent à l'action des acides, des alcalins, du chloroforme et de l'éther; les alcalis chauds les font pâlir et les défigurent; l'eau, même salée, les gonfle et les déforme.

**Caractères des cultures.** — On a réussi assez souvent à cultiver l'actinomycète sur les milieux artificiels employés en bactériologie.

Le sérum solidifié, d'après Israël [1], se couvre d'une sorte de gazon, sur lequel apparaissent, vers le quatrième jour, de petites nodosités constituées par des grains analogues à ceux qu'on trouve dans les lésions actinomycosiques de l'homme et des animaux. Souvent ces nodosités deviennent jaunes (Affanassieff) ou rougeâtres (Boström). Les crosses ne se développent que dans les parties profondes, où la nutrition se fait mal.

Sur l'agar glycériné, le développement est très rapide; dès le deuxième jour, d'après Kischensky [2], on voit des colonies blanchâtres qui deviennent jaune citron, puis se fendillent et se foncent; elles renferment des bâtonnets, analogues aux bacilles de la tuberculose; puis, à chaque extrémité, se produit un renflement qui se colore avec intensité. Vers le sixième ou le septième jour, les bâtonnets se sont allongés en filaments qui, après 2 ou 3 semaines, portent à leurs extrémités des formes involutives ne se colorant plus.

L'actinomycète peut se développer sur la gélatine, qu'il liquéfie avec une grande lenteur.

On a pu cultiver aussi l'actinomycète dans les milieux liquides, tels que le sérum, le lait, le bouillon. Il se produit de petits corpuscules miliaires, atteignant quelquefois le volume d'un pois et tombant au fond du liquide, qui reste limpide.

Les matières albuminoïdes contenues dans le lait sont peptonifiées, sans qu'il y ait de coagulation préalable [3].

L'actinomycète peut croître également sur la pomme de terre. D'après M. Domec, il forme sur ce milieu, au bout de 8 à 12 jours, une masse proéminente, verdâtre, rugueuse, rappelant l'aspect de quelques moisissures. Il se développe très bien dans les infusions végétales, liquides ou solidifiées par la gélatine ou la gélose.

Sur les œufs il forme des filaments onduleux, ou enroulés en tire-bouchons, se divisant dichotomiquement et s'unissant en des réseaux enchevêtrés.

Les intéressantes recherches de Domec [4], de Sauvageau et Radais [5] ont éclairé bien des points obscurs touchant la morphologie de ce végétal. En étudiant le développement sur la pomme de terre ou dans le bouillon, on voit

(1) Israel, Ueber die Cultivibarkeit d. Actinomyces. *Virchow's Arch.*, Bd. XCV, 1884.

(2) Kischensky, Ueber Actinomycesreinculturen. *Arch. f. exp. Path. und Pharmakol.*, 1889.

(3) Protopopoff und Hammer, Ein Beiträge zur Kenntniss der Actinomyceskulturen; *Zeitsch. für Heilk.*, 1890.

(4) Domec, Morphologie de l'actinomyces. *Arch. de méd. expér.*, 1892.

(5) Sauvageau et Radais, Sur les genres Cladothrix, Streptothrix, Actinomyces. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

d'abord un réseau filamenteux dont quelques rameaux, denses, homogènes, épais, ramifiés, rectilignes ou courbes, présentent vers le troisième jour une série de segmentations. Ainsi se produisent des chapelets de spores sphériques ou ovoïdes; celles-ci se détachent facilement et peuvent être réensemencées sur d'autres milieux; elles donnent naissance alors à des bourgeons qui se ramifient rapidement et, après 30 ou 40 heures, forment un feutrage inextricable de filaments droits ou ondulés, pourvus ou non de nombreuses ramifications.

Les spores dont nous venons d'indiquer le mode de formation ne prennent jamais naissance dans l'organisme vivant. Elles se rencontrent seulement dans les cultures artificielles, auxquelles elles donnent une assez grande résistance.

Le végétal que nous étudions est facultativement anaérobie. La température qui lui convient le mieux est comprise entre 33° et 37°. A 32° la végétation s'arrête; elle est fortement ralentie à 40 ou 41°; enfin la culture est tuée quand on la soumet pendant 10 minutes à une température de 70°. Liebman, cultivant le parasite dans du bouillon, trouve que les spores résistent 14 minutes à l'ébullition et supportent pendant 3 h. 45 une température sèche de 140 ou 145°. L'acide phénique à 5 pour 100 est sans action sur elles; le sublimé à 1 pour 1000 les tue en 5 minutes; enfin on peut stériliser une culture en y mettant, pour 10 centimètres cubes de bouillon, une goutte de bleu de méthylène à 1 pour 100. D'après M. Domec, les filaments ne résistent pas 5 minutes à 60°, les spores supportent cette température mais périssent au-dessous de 75°. Les recherches de MM. Bérard et Nicolas établissent que les spores de l'actinomycose, cultivées sur céréales, sont encore vivantes et virulentes au bout de 4 ans.

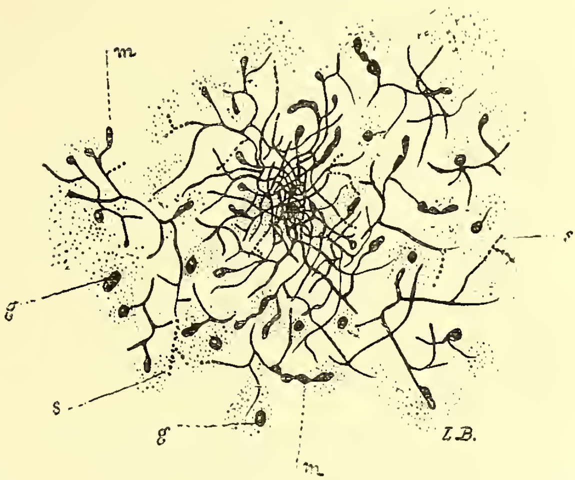



Fig. 15. — Cultures sur bouillon datant de sept mois et présentant, après un séjour de 24 heures à l'étuve : de nombreux filaments à massues (*m*), des boules hyalines (*g*) représentant des massues en voie de désintégration, — et quelques filaments sporifères (*s*) (Bérard et Nicolas.)

L'aspect morphologique des actinomycètes, les caractères de leurs cultures, leur réaction vis-à-vis des matières colorantes, peuvent être invoqués pour classer le parasite au point de vue botanique et pour donner une signification à chacune des parties qui le constituent.

Quelques auteurs ont voulu refuser à l'actinomycète une individualité propre. D'après Langhans [1], il s'agirait d'une sorte de symbiose de diverses espèces de micro-organismes. Bollinger, Israël, Harz rangent le végétal dans les mucédinées; cette opinion trouve déjà un appui dans les recherches de Lichtheim [2]; dans certains cas de végétation abortive, les mucédinées offrent, au microscope, des figures analogues à celles de l'actinomycète.

(1) Langhans, Drei Falle von Actinomykose. *Correspondenzbl. f. Schweiz. Ærzte*, 1888.
(2) Lichtheim, Die Aspergillusmykosen. *Berliner klinische Wochenschr.*, 1881.

Aujourd'hui, on s'accorde à classer l'actinomycète, non parmi les Cladothrix, mais parmi les Streptothrix, d'où le nom de *Streptothrix actinomyces* (Doria). Sauvageau et Radais le placent dans le genre Oospora et l'appellent *Oospora bovis*. Trévisan a créé pour ce végétal et quelques parasites analogues, le genre Nocardia; l'actinomyces devient la *Nocardia bovis*. Ces dénominations n'ont qu'une importance secondaire. Le point bien acquis c'est qu'il s'agit non d'une bactérie, mais d'un champignon, qu'on doit définitivement placer à côté des Streptothrix.

**Inoculation aux animaux.** — On a tenté à maintes reprises d'inoculer l'actinomycète aux animaux. Rivolta, Bollinger, Perroncito entreprirent quelques expériences, mais ne réussirent pas à transmettre cette infection. Johne fut le premier qui obtînt un résultat positif, en opérant sur une génisse et sur deux veaux. Depuis cette époque on a pu donner la maladie au lapin et au cobaye, mais d'une façon assez inconstante. C'est ce qui ressort des expériences de Ponfick, d'Affanassieff et surtout de celles d'Israël et de Rotter [1] qui ont emprunté les matériaux d'inoculation à des lésions développées chez l'homme. La survie des animaux est fort longue; souvent on les a tués au bout de 5 ou 6 mois et l'on a trouvé à l'autopsie des foyers dans le péritoine, le mésentère, l'épiploon. Dans un cas, Hanau [2] réussit à inoculer la maladie dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin; il se produisit un staphylome avec de grosses masses jaunes renfermant diverses formes d'actinomycètes ; la réinoculation, tentée sur un autre lapin, ne réussit pas. Enfin, Wolff et Israël [3] ont vu 5 lapins contracter la maladie par inoculation de cultures pures : on trouva à l'autopsie de nombreuses tumeurs dans la paroi abdominale, dans l'épiploon et dans l'intestin.

D'après M. Dor, l'inoculation dans la chambre antérieure, chez le lapin, provoque le développement de granulations qui disparaissent après 8 ou 10 jours. Si l'inoculation est pratiquée dans le corps vitré, il se produit un noyau caséeux suivi de la formation de masses pulmonaires.

Les meilleurs résultats sont obtenus en employant des cultures anaérobies ou développées dans des œufs. Cependant ils sont loin d'être constants. Liebman [4] explique les insuccès en admettant que, contrairement à la plupart des agents virulents, l'actinomycète s'atténue en passant par le corps de l'homme ou des animaux; en même temps, sa végétabilité diminue dans de notables proportions. Il serait possible de rendre au parasite sa puissance végétative et son pouvoir pathogène en le faisant croître dans une plante. Inoculé dans une graine, l'actinomycète se développe en même temps que celle-ci et envahit la totalité de la plante qui en provient. Dans ces conditions, il se présente sous l'aspect de filaments très courts et se trouve capable de végéter sur les milieux artificiels et d'envahir les tissus des animaux. Ces faits qui semblent de nature à éclairer et à expliquer l'étiologie de la maladie, si fréquente chez les herbivores, n'ont pas été confirmés par les recherches ultérieures. Becue, notamment, a répété sans succès les expériences de Liebman.

(1) Rotter, Demonstration von Impfaktinomykose. *Tagebl. d.* 60. *Versamml. Deutsch. Naturf. u. Ærtze in Wiesbaden*, 1887.
(2) Hanau, Zwei Falle von Aktinomykose. *Correspond. f. Schweiz. Ærtze*, 1889.
(3) Wolff und Israel, Ueber Erzeugung von Impfaktinomykose mittelst Culturen der Strahlenpilzes. *Berl. kl. Wochenschrift*, 1890.
(4) Liebman, L'actinomice dell' uomo. *Archiv. per le Sc. med.*, 1890.

Les produits solubles de l'actinomycète ne semblent pas très toxiques. Deléarde a pu en injecter à des lapins jusqu'à 20 cc. sans provoquer autre chose que de l'hyperthermie [1].

***Étiologie.*** — Très fréquente chez certains animaux, notamment chez les bovidés, l'actinomycose est loin d'être rare chez l'homme. On a soutenu à un moment qu'elle sévit surtout dans certains pays, en Russie, en Allemagne, en Autriche. Dans une seule année, à la clinique d'Albert, à Vienne, on en a observé 13 cas. A Tübingen, Moosbrugger en a trouvé 10 cas en 5 ans. A Berlin, chez Bergmann, 120 cas ont été recueillis en 6 ans. Puis on a publié des observations en Suisse (Julliard, Klebs, etc.); en Hollande (Hanken); en Angleterre (Harley, Hebb). Enfin, en Amérique, le premier cas fut observé en 1888 par Bulhoes et Magalhaes; depuis cette époque, les observations recueillies dans le Nouveau Monde se sont multipliées; l'actinomycose y semble très fréquente et rend suspectes les viandes qu'on expédie en Europe.

En France, si on excepte les anciennes observations de Robin et Laboulbène, c'est à M. Lucet, vétérinaire à Courtenay (Loiret), que revient le mérite d'avoir publié, en 1888, un premier cas d'actinomycose humaine. En avril 1891, au Congrès de chirurgie, M. Doyen rapportait deux nouveaux faits. A partir de cette époque, quelques observations étaient recueillies; en octobre 1895, le total était de 36; à la fin de 1896, il s'élevait à 66 [2]. C'est dans la région lyonnaise que, sous l'impulsion de M. Poncet, on a recueilli le plus d'observations; 26 cas y ont été réunis, alors qu'à Paris, on n'en trouve que 10. Il est certain cependant que l'actinomycose est plus rare en France que dans d'autres pays. C'est ainsi qu'elle ne se rencontre aux abattoirs de la Villette que dans la proportion de 0,72 pour 1000. A Lyon, sur 71 500 animaux abattus en 1895 et 1896, le nombre des infectés a été de 44, soit 0,7 pour 1000.

Beaucoup plus répandue en Allemagne, l'actinomycose peut dans certains districts, vers l'embouchure de l'Elbe, frapper 5 pour 100 des bovidés.

En Danemark, la maladie est fréquente et sévit parfois sous forme épizootique. En Angleterre, elle peut atteindre 8 pour 100 des bovidés. En Russie, la proportion varie de 0,02 à 5,5 pour 100. A l'abattoir de Moscou, Ivanoff en a observé plus de 2000 cas en deux ans.

Chez le cheval, on a cité plusieurs cas d'actinomycose; mais le plus souvent il s'agit d'un champignon un peu différent, le *Botryomyces*, qu'on rencontre surtout dans les inflammations funiculaires consécutives à la castration. On peut pourtant observer l'actinomycose vraie, notamment dans la moelle osseuse du fémur et du tibia; le parasite y pénètre par de petites blessures de la jambe.

On a décrit deux variétés d'actinomycose chez le porc; l'une qui paraît identique à la maladie du bœuf, frappe la langue, l'arrière-bouche, les mamelles, les poumons, les amygdales; l'autre est due à un parasite qui se localise dans les muscles striés et détermine des troubles morbides, rappelant ceux de la trichine (Dunker, Virchow).

L'actinomycose peut encore atteindre le mouton, où on l'a observée au niveau de la langue (Hammond), le chien, où on l'a rencontrée sur la mâchoire

(1) Deléarde, Contribution à l'étude de l'actinomycose. *Thèse de Lille*, 1895.

(2) Poncet et Bérard, De l'actinomycose humaine. *Congrès de Saint-Étienne* et *La Presse médicale*, 14 août 1897.

inférieure (Vachetta). Nous rappellerons qu'expérimentalement elle est transmissible au lapin et au cobaye.

Chez les animaux, l'origine de l'actinomycose doit être cherchée dans les plantes, ce qui explique sa présence presque exclusive chez les herbivores. Les bœufs contractent la maladie en mastiquant les graminées, dont les épis, imprégnés du parasite, vont s'implanter dans leurs tissus. Dans plusieurs cas, on a retrouvé dans les foyers morbides des débris de graminées et particulièrement d'orge, dont les épis sont fort dangereux à cause de leurs barbes acérées. Piana en a observé dans la langue de veaux atteints d'actinomycose; Johne, dans les amygdales de porcs; on en a trouvé aussi dans des dents cariées. On conçoit dès lors que les foyers mycosiques soient voisins de la cavité buccale. Mais le parasite peut également pénétrer par une blessure accidentelle : c'est ce qui a lieu notamment chez le cheval où l'inoculation peut se faire par une plaie de la jambe (Perroncito).

Ces considérations sur l'étiologie de la maladie nous démontrent déjà que c'est pendant l'été que les animaux sont infectés; étant donnée la durée assez longue de l'incubation, on comprend pourquoi les premiers phénomènes morbides se manifestent au commencement de l'hiver.

L'homme peut contracter l'actinomycose par le même mécanisme que les animaux; c'est ce qui ressort de plusieurs faits absolument démonstratifs. Soltmann a observé un abcès actinomycosique développé chez un enfant qui, en mangeant des mûres, avait avalé une barbe d'*hordeum muricum*; le corps du délit fut retrouvé au milieu du foyer morbide. Regnier, Ammentrof, Illich ont recueilli des fragments d'épi d'orge dans le pus de phlegmons actinomycosiques péri-appendiculaires. Bertha [1] a vu la maladie se développer chez un homme qui avait bu dans une cruche et avait avalé un fragment d'épi tombé accidentellement dans sa boisson. Ailleurs, le malade s'était piqué en maniant de l'avoine, en battant du blé (Bertha), ou bien il s'était introduit une écharde (Muller), ou bien il avait couché sur une paillasse dont un épi avait amené une inoculation au niveau du sacrum (Baracz). Il est probable que les faits de ce genre ne sont pas rares; mais l'actinomycose cutanée, étant relativement peu grave, doit passer facilement inaperçue et sa nature reste méconnue la plupart du temps.

A côté des céréales il faut placer, comme pouvant transmettre l'actinomycose, les jeunes pousses des arbustes épineux, l'écorce des bois bruts, les vieux bois altérés par l'humidité et les moisissures.

Cette étiologie explique pourquoi l'actinomycose est, chez l'homme comme chez les animaux, surtout fréquente à la fin de l'automne et au commencement de l'hiver. D'après Boström, 77 pour 100 des cas s'observent du mois d'août au mois de janvier, c'est-à-dire pendant la récolte ou le battage des céréales.

La carie dentaire semble jouer un rôle important dans l'étiologie de la maladie qui nous occupe; bien des fois, l'infection a débuté autour d'une dent malade; dans un cas rapporté par Israël, on trouva au sein d'un foyer pulmonaire, un fragment de dent cariée, gros comme une lentille.

Plusieurs observations tendent à établir que la contagion peut se faire de l'animal, ou même de l'homme à l'homme; c'est ainsi qu'Israël rapporte le cas d'un cocher qui contracta la maladie pour avoir bu au même seau que son

[1] Bertha, Ueber einige bemerkenswerth Falle von Actinomykose. *Wiener med. Wochens.*, 1888.

cheval ; un autre cocher, au dire de Baracz, contagionna sa fiancée en l'embrassant sur la bouche. Dans d'autres cas, l'homme a contracté la maladie en maniant des animaux infectés ou en faisant leur autopsie.

On doit se demander si l'actinomycose ne peut pas reconnaître une cause alimentaire. Ce sont surtout les aliments d'origine végétale qui doivent être incriminés. Thiriar, Legrain ont cité des cas de contamination par du pain de seigle. Il semble probable que la chair des animaux n'est pas dangereuse, à la condition bien entendu de rejeter les parties envahies, et de bien se rappeler, qu'autour du foyer morbide, les tissus sains en apparence peuvent déjà être atteints. Il faut enfin savoir que le parasite a été trouvé dans le lait (Bollinger) et dans les œufs (Artaut).

***Anatomie et physiologie pathologiques.*** — L'évolution anatomique et clinique de l'actinomycose est différente chez l'homme et chez les animaux. Chez l'homme, on rencontre des foyers suppurés; chez les animaux, des tumeurs dures, analogues au sarcome. On a pu penser, à un moment, que ces différences tenaient à des différences dans les parasites. Cette opinion tombe devant les résultats des cultures, l'étude de l'étiologie et surtout les expériences d'Israël, Boström, Rotter, qui ont transporté l'actinomycose de l'homme aux animaux. Si le processus présente chez l'homme des caractères particuliers, c'est que l'actinomycose n'y est pas pure; le végétal est uni à des microbes pyogènes vulgaires qui ajoutent leur action à la sienne. Dans quelques observations où l'actinomycète se trouvait seul, la maladie a évolué comme chez les animaux, déterminant une tumeur solide. Le plus souvent, la lésion siège près des cavités qui, à l'état normal, sont remplies de microbes pyogènes; ceux-ci peuvent facilement pénétrer dans le foyer morbide. Si, chez les animaux, il ne se produit pas de suppuration, c'est qu'ils sont moins sensibles à l'action des agents pyogènes.

C'est donc chez les animaux qu'il faut d'abord étudier l'actinomycose pour avoir une idée des lésions que détermine le parasite quand il se trouve seul.

**Lésions actinomycosiques chez les animaux.** — Chez les bœufs, la maladie est caractérisée par une volumineuse tumeur, siégeant le plus souvent au niveau de la mâchoire inférieure et envahissant les muscles voisins. C'est une masse bourgeonnante, dure, d'un blanc grisâtre, offrant quelquefois dans son épaisseur des foyers de ramollissement, remplis d'une bouillie jaune où l'on constate la présence des grains caractéristiques. Les os sont désagrégés et creusés de cavités. Ailleurs le début se fait par le périoste; l'os se réduit à des travées et des cloisons limitant des cavités remplies par la masse morbide. Les dents sont soulevées, ébranlées, mobiles; la mastication devient impossible; quelquefois la peau se perfore en plusieurs points; par les fistules s'écoule un liquide séro-purulent, chargé de corpuscules jaunâtres.

Si c'est la langue qui est envahie, cet organe devient dur (langue de bois, *holzunge* des auteurs allemands) et l'animal ne peut plus s'en servir. Ailleurs ce sera le pharynx ou le plancher de la bouche qui sera pris; ailleurs enfin les voies respiratoires, le bonnet, le rachis, etc.

Rarement la maladie se généralise, les animaux étant abattus trop tôt. Pourtant il existe quelques cas où l'évolution a été tout à fait semblable à celle de la tuberculose miliaire aiguë; telle est l'observation fort curieuse recueillie par Pflug sur une vache.

L'aspect histologique se rapproche souvent de celui du sarcome embryonnaire. Ailleurs les grains d'actinomycose se voient au centre de néoformations, rappelant la structure des tubercules, mais s'en distinguant par leur vascularisation; le parasite est entouré de cellules géantes qui sont d'ailleurs rares et de cellules épithélioïdes; plus loin il n'existe plus que des cellules embryonnaires. D'après Unna, les cellules épithélioïdes, qu'ils désignent sous le nom de cellules plasmatiques, proviendraient des endothéliums vasculaires. A une période plus avancée elles subissent la dégénérescence hyaline ou se dissolvent et se liquéfient. Au milieu des cellules épithélioïdes, on trouve des éléments fusiformes ou ronds; par place le néoplasme peut se calcifier.

Firket a observé et dessiné un leucocyte entourant une massue et lui for-

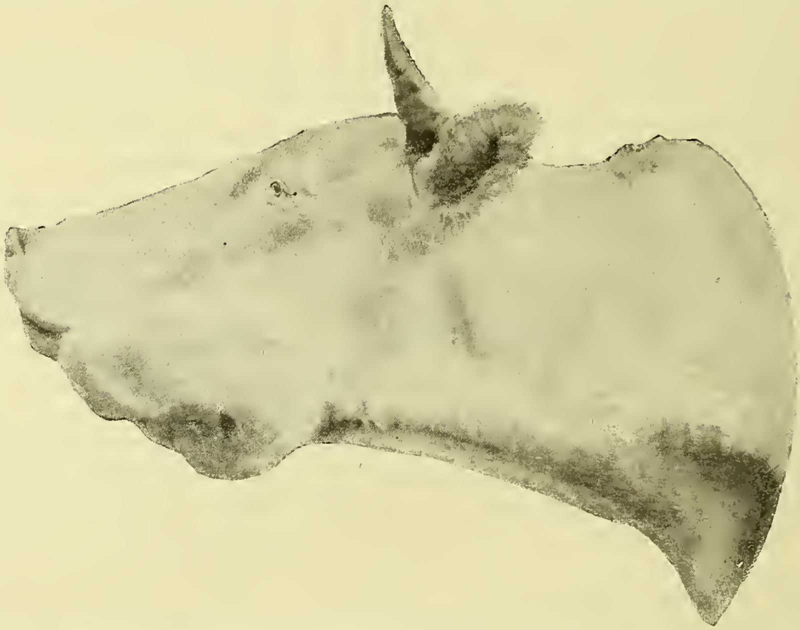


Fig. 16 — Actinomycose néoplasique de la mâchoire inférieure chez un jeune bœuf. (Photographie d'après moulage due à l'obligeance de M. le professeur Cadéac.)

mant un véritable manchon protoplasmique; une autre fois, il trouva une colonie très petite englobée dans une cellule; l'auteur tend à voir dans ces faits un vrai processus de phagocytose.

D'après M. Ruffer, toutes les cellules de la granulation actinomycosique sont capables de remplir un rôle phagocytaire; elles peuvent toutes contenir des filaments; parfois les cellules épithélioïdes renferment en même temps des leucocytes en voie de dégénérescence. Dans l'intérieur des cellules géantes et des cellules épithélioïdes, on trouve des éléments altérés et des filaments qui tendent à se disposer en forme d'étoile et à s'enkyster dans une sorte de gaine. Plus tard les cellules géantes meurent et se désagrègent; l'étoile est mise en liberté et flotte dans le pus. Mais plusieurs étoiles peuvent se réunir; les filaments redeviennent libres et la maladie continue son évolution.

Pawlowsky et Maskutoff [1], qui ont examiné un cas d'actinomycose humaine

[1] Pawlowsky et Maskutoff, De la phagocytose dans l'actinomycose. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893.

et un cas d'actinomycose bovine, attribuent au parasite des propriétés chimiotactiques qui attirent les leucocytes mononucléaires. Ceux-ci l'entourent, se transforment en cellules épithélioïdes, et la lutte commence. Si le parasite l'emporte, de nouveaux phagocytes accourent, arrêtent l'accroissement du parasite et provoquent l'apparition de formes involutives qui prennent l'aspect de corps hyalins.

**Lésions actinomycosiques chez l'homme.** — Chez l'homme, les lésions peuvent être identiques à celles qu'on rencontre chez les animaux; tel est le cas de Bollinger (1) où le parasite avait déterminé, dans le cerveau, la production d'une tumeur myxomateuse; telle est aussi l'observation de Fischer (2), où la structure était celle d'un tubercule dont les vaisseaux ne seraient pas oblitérés. Le parasite se trouve au centre de la tumeur, sauf dans les pseudo-tubercules volumineux où l'on rencontre plusieurs champignons dans les parties périphériques.

Les lésions de l'actinomycose humaine sont généralement plus simples et se réduisent à une poche séro-purulente, renfermant les grains jaunes caractéristiques. Souvent le pus est mal lié; ailleurs il est brun chocolat; il exhale une odeur horriblement fétide, si la lésion siège près de la bouche ou de l'intestin. Bien qu'on puisse admettre, avec Netter, que l'actinomycète est capable de produire la suppuration, il semble probable que dans bien des cas les particularités cliniques tiennent à ce que le processus n'est pas pur; on trouve dans le foyer de nombreux agents pyogènes et saprogènes.

Les parois du foyer actinomycosique sont constituées par des cellules embryonnaires qui subissent rapidement la dégénérescence graisseuse. Dans les fongosités, on trouve des éléments épithélioïdes disposés en couronnes autour des parasites; les cellules les plus centrales sont granuleuses et entourées de cellules atteintes de tuméfaction trouble. A la périphérie, se voient des globules blancs. Les cellules géantes sont exceptionnelles et les vaisseaux sont presque indemnes.

Le plus souvent le système lymphatique est respecté. Aussi les ganglions restent-ils intacts, sauf quand ils sont envahis par une infection bactérienne surajoutée. La propagation peut avoir lieu par les vaisseaux sanguins, plus souvent elle se fait de proche en proche suivant un travail de taupinière (Poncet). Le parasite envahit le tissu conjonctif, surtout le tissu lâche; les aponévroses constituent à sa marche une barrière plus résistante que les muscles.

L'aspect des lésions varie un peu suivant le point où elles se sont produites. Au niveau des *os*, ce sont des cavités creusées dans un tissu carié et remplies de liquide. Souvent l'affection se développe dans la colonne vertébrale ou au-devant d'elle et fuse à la manière des abcès par congestion.

Dans le *poumon*, l'actinomycose donne naissance à des foyers péribronchiques et pneumoniques dont la grosseur varie d'un grain de millet à une cerise et peut même atteindre le volume d'une pomme. La lésion est formée de tissu embryonnaire pouvant, au début, contenir des cellules épithélioïdes et géantes, mais ne tardant pas à se nécrobioser et à subir la fonte purulente. Entre les foyers et à

(1) Bollinger, Ueber primare Akt. des Gehirns beim Menschen. *Münchener med. Wochens.*, 1887.

(2) Fischer, Beiträge zur Kenntniss der aktinomykotische Granulationen. *Inaug. Diss.* Tübingen, 1887.

leur périphérie, le poumon est le siège d'une inflammation chronique interstitielle, qui peut envahir presque tout l'organe et s'étendre à la plèvre. Cette séreuse s'épaissit et renferme une plus ou moins grande quantité de liquide. Mais ce qui caractérise surtout le processus, c'est sa tendance à gagner de proche en proche. Le tissu cellulaire du médiastin est pris à son tour; les organes qu'il renferme sont englobés par la néoplasie, qui les fait adhérer entre eux et les souder à la plèvre et au poumon. Enfin, continuant à s'étendre, le foyer morbide vient s'ouvrir à la peau, établissant des fistules qui vont aboutir à la plèvre ou au poumon. Ailleurs la suppuration envahit le tissu prévertébral, traverse le diaphragme et gagne l'abdomen; ailleurs, enfin, elle remonte vers le crâne, pouvant attaquer les os et atteindre les méninges.

Toutes les portions du *tube digestif* peuvent être également frappées. Nous indiquerons, à propos des symptômes, les particularités que présentent les lésions quand elles siègent au niveau de la bouche ou du pharynx. L'actinomycose de l'œsophage est une rareté. Celle de l'intestin est plus fréquente et plus importante; on en admet généralement deux formes : l'une superficielle, l'autre profonde. Un bel exemple de la première est rapporté par Chiari (1) : à l'autopsie d'un paralytique général, on trouva dans l'intestin des plaques blanchâtres, rondes ou oblongues, ayant 1 centimètre de diamètre et 5 millimètres d'épaisseur; les glandes de Lieberkuhn renfermaient le mycélium avec des masses calcifiées; pendant la vie, on n'avait noté aucun trouble du côté de l'intestin. La lésion est généralement plus profonde, mais moins étendue; elle se localise à une portion du tube digestif, particulièrement au rectum et surtout au cæcum : on trouve alors de petits foyers du volume d'une lentille à un pois, occupant la muqueuse et la sous-muqueuse; plus tard, il se produit une ulcération dont les bords sont parsemés de granulations caractéristiques. Il est de règle que la lésion tende à envahir et à se propager vers le péritoine et la peau, donnant naissance à des fistules analogues à celles que nous avons signalées à propos des lésions thoraciques.

La péritonite actinomycosique est une localisation assez fréquente, faisant suite à des lésions voisines ou reconnaissant pour cause une ulcération de l'intestin : on trouve la séreuse tapissée de fausses membranes étendues, limitant des foyers purulents qui plus tard viendront s'ouvrir à la paroi abdominale.

Tous les *organes abdominaux* peuvent être atteints; on a vu des foyers dans les trompes, les ovaires, la vessie, les reins, le foie. Dans ce dernier organe, il se produit des abcès ou des tumeurs spongieuses et caverneuses, rappelant un peu l'aspect des kystes multiloculaires. Ailleurs ce sont des bandes conjonctives, parcourant le foie en tous sens et se confondant, sur quelques points, avec des masses fongueuses ou de véritables abcès. Il est presque inutile d'ajouter que les lésions hépatiques ont la même tendance que les autres à envahir les tissus voisins et à venir se faire jour au dehors.

Le foyer primitif, quel que soit son siège, peut donner naissance à des *embolies*, amenant la production de foyers secondaires. L'observation la plus remarquable à ce propos est celle de Münck; la lésion avait débuté par les poumons et s'était étendue aux muscles, à la peau, au cœur, aux testicules, à la muqueuse du jéjunum.

Dans d'autres cas, l'actinomycose reste locale; les microbes pyogènes qui

(1) Chiari, Ueber primäre Darmactinomycose beim Menschen. *Prager med. Wochenschr.*, 1884.

accompagnent le parasite émigrent seuls et vont déterminer des abcès métastatiques dans lesquels on ne trouve pas le végétal. Ce fait nous explique les lymphangites et les adénites qu'on observe parfois dans cette maladie et qui relèvent simplement de microbes vulgaires.

Enfin, quand l'affection se prolonge pendant longtemps, elle détermine dans les viscères des lésions banales telles que la dégénérescence amyloïde (Luening et Hanau).

***Symptomatologie.*** — Les symptômes qui traduisent l'évolution de l'actinomycose sont extrêmement variables et leur variabilité est, jusqu'à un certain point, en rapport avec le siège des lésions. Nous savons, en effet, que le végétal peut pénétrer par diverses voies et se cantonner dans des régions différentes. Moosbrugger a relevé avec soin, dans 73 observations, la porte d'entrée du parasite. Voici les résultats qu'il a obtenus :

| | | |
|---|---|---|
| Mâchoire inférieure, bouche, gorge. . . . . . . . | 29 | cas |
| Mâchoire supérieure, joue. . . . . . . . . . . . . | 9 | — |
| Langue. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 1 | — |
| Œsophage. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 2 | — |
| Intestin. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 11 | — |
| Bronches et poumons. . . . . . . . . . . . . . . | 14 | — |
| Porte d'entrée inconnue. . . . . . . . . . . . . | 7 | — |

Quelle que soit la porte d'entrée, la maladie ne se produit qu'au bout d'un temps assez long : c'est ce qui ressort de quelques observations où l'étiologie a été assez précise pour permettre une appréciation exacte : il semble qu'on peut fixer l'incubation à 4 semaines en moyenne (Bertha).

Pour l'étude des symptômes, nous serons forcé d'admettre plusieurs formes cliniques en rapport avec les localisations diverses du parasite. Voici la classification que nous adoptons :

Formes. . . . . . . . . . . . . . . . {
cervico-faciale,
thoracique,
abdominale,
cérébrale,
cutanée,
pyohémique.

C'est dans la forme abdominale que nous faisons rentrer les cas assez rares d'actinomycose hépatique ou rénale.

La localisation cervico-faciale est de beaucoup la plus fréquente : d'après la statistique de Illich qui porte sur 421 cas, elle se rencontre 55 fois sur 100; puis viennent les localisations abdominales et thoraciques qui représentent 20 et 15 pour 100.

Les 76 cas publiés en France se répartissent de la façon suivante : formes cervico-faciale, 54 cas; thoracique, 8; abdominale, 5; il faut ajouter deux faits où les lésions occupaient les membres.

1° **Forme cervico-faciale.** — Les manifestations cliniques qu'on peut observer dans cette forme permettent de décrire trois types différents.

Dans un certain nombre de faits, d'ailleurs fort rares, car il n'en existe que 5 observations (Israël, Babès, Glaser, Ducor, Poncet et Vallas), la lésion a eu une marche lente et chronique comme chez le bœuf : c'est un néoplasme bour-

geonnant. Dans le cas de Glaser [1], il existait une tumeur au niveau de la région temporo-maxillaire; on pensa à un sarcome périostique : pendant l'opération, on trouva une masse morbide occupant le muscle temporal et renfermant à son centre des granulations caractéristiques; le malade guérit.

Le fait rapporté par Ducor [2] est fort intéressant à cause des nombreuses erreurs de diagnostic auxquelles il donna lieu : c'était une énorme tumeur du maxillaire inférieur, ayant de 14 à 16 centimètres de hauteur, empêchant l'occlusion des mâchoires et rendant l'alimentation très difficile; elle guérit parfaitement sous l'influence de l'iodure de potassium.

L'observation de Babès diffère des précédentes en ce que la production néoplasique occupait une des parotides.

Ailleurs l'affection suit une marche rapide, qui la rapproche des phlegmons. Le malade est pris de fièvre; puis, à la mâchoire inférieure, se développe une tumeur qui ne tarde pas à se ramollir; à l'incision, il s'écoule un liquide purulent, abondant, souvent fétide et contenant des grains jaunes. L'examen microscopique y démontre la présence de microcoques et fait reconnaître la nature spéciale des petites granulations. Dans quelques cas, le parasite ne présentait pas de renflements, ce qui est en rapport avec la rapidité de l'évolution (V. Noorden).

A l'étude de cette forme se rattache l'histoire des phlegmons du cou, désignés sous le nom d'angine de Ludwig. Leur nature mycosique, au moins dans quelques cas, a été démontrée par Roser [3] et Kapper [4]. On peut aussi rapprocher de ces observations celle de Langhans, où la tumeur occupait le muscle sterno-cléido-mastoïdien.

Au cours de ces lésions aiguës, peuvent survenir des fusées purulentes s'étendant autour du pharynx, dans la gaine des vaisseaux carotidiens ou le tissu cellulaire du médiastin; enfin l'infection peut se propager aux méninges (Ponfick). Dans un cas, la veine jugulaire fut érodée, un bourgeon y pénétra et devint le point de départ de foyers métastatiques dans le cœur droit, le cerveau, la rate.

Notre troisième type est constitué par les observations, de beaucoup les plus nombreuses, où la maladie a évolué comme une inflammation torpide et chronique. Il s'agit généralement d'un individu qui a une ou plusieurs dents gâtées. On voit se produire, généralement derrière l'angle du maxillaire inférieur, une tuméfaction aplatie, étalée. A la palpation, on perçoit une fausse fluctuation qui est due à la présence du tissu fongueux, ou, plus exactement, on a la sensation d'un foyer ramolli occupant le centre d'une production fort dure; on dirait un abcès dans une tumeur.

Au bout de quelque temps, la peau devient rouge, livide; elle s'ouvre en plusieurs points et il s'établit des ulcérations donnant issue à des fongosités jaunâtres ou violacées; en pressant latéralement, on fait sortir un pus mal lié, séreux ou caséeux, renfermant une plus ou moins grande quantité de grains jaunes. Autour des fistules, la peau est épaissie, envahie par les fongosités, au milieu desquelles se voient de petits abcès dont le volume varie d'une lentille à une noix. En examinant plus attentivement, on peut constater que les muscles

[1] Glaser, Ein Beiträg zur Casuistik und klinischen Beurtheilung des menschlichen Akt. *Inaug. dissert.*, Halle, 1888.

[2] Ducor, Actinomycose néoplasique limitée. *Acad. de méd.*, 1896.

[3] Roser, Zwei Falle von Actinomykose. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1886.

[4] Kapper, Ein Fall von acuter Actinomykose. *Wiener med. Presse*, 1887.

sont détruits, que les os sont atteints et creusés de cavernes que parcourent des ostéophytes. Les dents tombent, et la tumeur vient faire saillie dans la bouche, amenant une gêne considérable dans la mastication et la déglutition, déterminant parfois un véritable trismus, souvent précoce. Toute cette évolution se produit sans réaction manifeste; il n'y a pas de douleur, pas de fièvre, et l'état général reste bon.

Arrivée à cet état, la maladie a une ténacité désespérante; elle tend constamment à envahir les parties voisines; elle se propage au corps thyroïde, à l'oreille moyenne, à l'orbite, aux fosses nasales, au cerveau, au rachis, amenant dans ce dernier cas, des symptômes analogues à ceux du mal de Pott. Ailleurs la lésion gagne le thorax, entraînant l'épaississement des plèvres, creusant les poumons; elle peut atteindre les vaisseaux de la base du cœur et produire des embolies et des foyers secondaires dans le cœur droit, les poumons, les reins et la rate. Ces infections à distance se rencontrent dans un cinquième des cas environ.



Fig. 17. — Actinomycose temporo-maxillaire gauche.

La tumeur primitive peut occuper d'autres points de la région cervico-faciale. En face de la variété temporo-maxillaire que nous venons de décrire, et qui est de beaucoup la plus fréquente, on peut admettre, avec Poncet et Berard, une forme gingivo-jugale, débutant par la gencive et envahissant la joue; une forme sous-maxillaire, se traduisant, le plus souvent, par un phlegmon subaigu de la région sus-hyoïdienne; une forme péri-maxillaire, atteignant la région parotidienne; dans un cas, le parasite avait pénétré par le canal de Stenon. Il existe enfin des actinomycoses cervicales larges, caractérisées par des infiltrations très étendues.

La localisation sur le maxillaire supérieur est beaucoup plus rare, mais aussi beaucoup plus grave; les troubles de la mastication sont rapides, le trismus est précoce. La propagation aux méninges est fréquente.

La *langue* peut être atteinte, consécutivement aux lésions des mâchoires ou primitivement [2]. Bonnet a réuni 5 cas de cette localisation. La lésion est sou-

[1] Hochenegg, Zur Kasuistic der Akt. des Menschen. *Wiener med. Presse*, 1887.
[2] Bonnet, De l'actinomycose de la langue. *Thèse de Lyon*, 1896. — Claisse, L'actinomycose linguale primitive. *La Presse méd.*, 1897.

vent provoquée par un grain d'épi qui se fixe dans l'organe; ailleurs elle est en rapport avec la saillie tranchante d'une dent cariée.

Au début, on observe une tumeur à peu près solide, entourée de tissus sains et recouverte d'une muqueuse intacte. Le volume est celui d'une noisette; on pense à un épithéliome. Puis, la lésion grossit, entrave les mouvements de l'organe et, au bout d'un ou de plusieurs mois, elle s'ouvre à l'extérieur et donne un écoulement contenant les grains caractéristiques.

Dans d'autres cas, il se produit des nodosités multiples dont le volume tantôt ne dépasse pas celui d'un grain de chènevis, tantôt atteint celui d'une olive. La muqueuse, généralement saine, est parfois couverte de fissures et de rhagades.

L'*amygdale* est rarement le point de départ de la maladie; Mickuliez, Ruge ont rapporté chacun un cas de ce genre. On discute beaucoup sur la fréquence de l'actinomycose des voies lacrymales décrite d'abord par Thomassoli, puis par Schrœder.

Un signe négatif important, dans tous les cas de lésions actinomycosiques, c'est l'intégrité des ganglions lymphatiques.

2° **Forme thoracique.** — La forme thoracique dont Naussac [1] a réuni 19 observations, peut se montrer à titre de complication secondaire, au cours de l'actinomycose bucco-pharyngée, ou consécutivement à un foyer mammaire (Snow), axillaire (Lumniczer) ou thoracique externe (Winiwarter). Même quand elle se localise primitivement dans les organes thoraciques, l'actinomycose semble secondaire à un foyer buccal qui a pu rester silencieux; c'est ainsi qu'on trouve presque toujours le parasite dans une dent cariée ou une amygdale malade. Dans l'observation d'Israël, on décela dans le poumon un fragment de dent cariée. Cependant Moosbruger admet que, dans la plupart des cas, le parasite est introduit avec l'air inspiré; d'autres fois, il se fixe d'abord sur l'œsophage, où il traduit sa présence par de la dysphagie et des douleurs rétro-sternales; puis il envahit secondairement le poumon.

Au point de vue clinique, on décrit trois variétés, suivant qu'il s'agit de bronchite mycosique superficielle, d'altérations pulmonaires ou de manifestations pleurales.

L'histoire de la bronchite mycosique superficielle se réduit à une observation unique de Canali [2] : le malade avait un catarrhe diffus, sans foyer pulmonaire; son expectoration était abondante et fétide; dans les sédiments, on trouvait des corpuscules du pus, des cellules épithéliales et des grains d'actinomycose. L'état général du malade était resté assez bon.

Tout autre est l'aspect de la forme pulmonaire.

Dans quelques cas, la maladie a pu s'annoncer par des symptômes aigus : telle est l'observation de Sokoloff [3], où le début rappelle celui de la fièvre typhoïde; puis, au dixième jour, le malade ressent un violent point de côté à gauche et, en même temps, on constate des signes de pleurésie.

Ailleurs l'affection s'établit d'une façon moins brusque; ce qui domine, c'est une gêne thoracique avec une dyspnée plus ou moins violente. L'attention est aussitôt appelée vers les organes respiratoires. On trouve, en un point, de la matité, avec de l'affaiblissement du murmure vésiculaire, puis du souffle bron-

(1) Naussac. De l'actinomycose pulmonaire. *Thèse de Lyon*, 1896.
(2) Canali, La Bronco-Actinomicosi nel' uomo. *Rivista clinica*, 1882.
(3) Sokoloff, Fall von Aktinomykose der Lungen. *Anal. in Centralb. f. Bakt.*, Bd. V, 1889.

chique ou même caverneux, entremêlé de râles. Si la lésion siège au sommet, comme dans les observations de Moosbrugger, Petroff, Laker, etc., on n'hésite pas à affirmer la tuberculose : la toux, l'expectoration, les hémoptysies qui sont, il est vrai, assez rares, un certain degré de fièvre viendront, semble-t-il, confirmer le diagnostic.

Si, au contraire, les altérations occupent la partie moyenne ou la base du poumon, ce qui est d'ailleurs le cas habituel, si l'état général est meilleur, on pensera à de la pneumonie chronique.

Le plus souvent, des manifestations pleurétiques ouvrent la scène. Ce sont d'abord des douleurs extrêmement vives, revenant sous forme d'élancements et affectant parfois un caractère fulgurant. Puis on constate, à la base, de la matité, un affaiblissement du murmure vésiculaire, un souffle lointain et doux et, au-dessus, quelques râles bulleux humides. Parfois les signes physiques occupent la partie moyenne du poumon et font penser à une pleurésie enkystée. Si l'on fait une ponction, on peut ramener du liquide, dont la nature varie selon la période de l'évolution. Au début, il s'agit d'une irritation pleurale de voisinage, le liquide est séreux: plus tard, quand l'actinomycose a envahi la plèvre, il devient hémorragique ou purulent.

Quel que soit l'aspect que revête l'actinomycose, qu'elle simule une pleurésie purulente ou séreuse, une phtisie subaiguë ou une pneumonie chronique, elle s'accompagne, au bout d'un temps variable, de nouvelles manifestations qui achèvent d'égarer le diagnostic.

Il se produit un épaississement du tissu cellulaire du médiastin. Aux manifestations précédentes s'ajoutent les symptômes des tumeurs médiastines; des néoplasmes se produisent le long du rachis, compriment les organes et notamment l'œsophage. En même temps, la plèvre s'épaissit; ses feuillets se soudent et le processus tend vers l'extérieur; il se forme, au niveau du thorax, une plaque indurée, une sorte de cuirasse, qui a pu faire penser à une carie costale. Ailleurs, c'est un véritable abcès qui s'ouvre à la région thoracique ou qui peut fuser le long du tissu cellulaire prévertébral, dans la gaine du psoas iliaque, envahir l'abdomen, et venir faire saillie en un point plus ou moins éloigné du foyer primitif. Si l'on incise cet abcès, s'il s'ouvre, ou si l'on pratique auparavant une thoracentèse, on retire un liquide purulent, souvent verdâtre, ou séro-sanguinolent, dans lequel s'observent les éléments caractéristiques. Dès lors le diagnostic est posé. Mais il pourra l'être auparavant par l'examen des crachats : dans plusieurs observations, l'expectoration renfermait des grains d'actinomycose, ce qui a permis de reconnaître la nature de la maladie (Sokoloff, Laker, etc.). Dans le cas de Snowe il y avait coexistence d'actinomycose et de tuberculose.

Ainsi donc l'actinomycose, dans sa forme thoracique, évolue comme dans la forme bucco-pharyngée, ayant une grande tendance à envahir les tissus, à se propager à la peau, à y déterminer des fistules analogues à celles que nous avons décrites dans la forme précédente et qui iront aboutir au foyer pleural ou pulmonaire. De même aussi, l'infection pourra se propager aux séreuses voisines, péritoine, plèvre, péricarde, méninges, ou se généraliser par embolies dans le tissu conjonctif sous-cutané et intermusculaire, le foie, les reins, l'intestin, le cœur et le cerveau.

Si le malade n'est pas emporté par une localisation au niveau d'un organe indispensable à la vie, l'affection suit une marche assez lente et se prolonge



[G.-H. ROGER.]

pendant 2 ou 3 ans. A la fin, on observe des hydropisies, de l'anasarque, de la dégénérescence amyloïde; la terminaison fatale survient par les progrès de la cachexie. Dans quelques cas pourtant l'affection a évolué rapidement et a entraîné la mort en 24 jours (Sokoloff).

La forme que nous venons de décrire est extrêmement grave; la mortalité atteint 83 pour 100.

De la forme pleuro-pulmonaire, nous rapprocherons la forme péricardique, qui semble d'ailleurs assez rare. Paltauf en a publié une observation · les symptômes furent ceux de la péricardite tuberculeuse.

3° **Forme abdominale.** — De même que pour la forme thoracique, nous pourrions, à propos de la forme abdominale, multiplier les types cliniques. Les symptômes en effet varient considérablement suivant que le parasite s'est développé dans un viscère, dans le péritoine ou dans les muscles abdominaux. Ces diverses localisations, nous les avons déjà signalées à propos de la forme thoracique dont les lésions peuvent s'étendre à l'abdomen. Nous avons maintenant à étudier l'actinomycose abdominale primitive.

L'infection peut atteindre les diverses parties du tube digestif. Outre l'œsophage, elle frappe l'estomac (Israël), l'intestin grêle et surtout le gros intestin.

Sur 106 cas d'actinomycose abdominale recueillis par Grill, 40 fois la porte d'entrée a pu être déterminée; elle siégeait 18 fois au niveau du cæcum ou de l'appendice, 8 fois au niveau du côlon, 7 fois au niveau du rectum, 6 fois au niveau de l'intestin grêle, une fois seulement au niveau de l'estomac.

L'actinomycose appendiculo-cæcale a été bien étudiée par Gangolphe et Duplant (1) qui en ont réuni 120 observations, et par Hinglais (2). Le début se fait par des troubles viscéraux caractérisés tantôt par des symptômes d'entérite, c'est-à-dire par de la diarrhée chronique, souvent glaireuse ou sanguinolente, tantôt par des manifestations péritonéales, tantôt par des appendicites à répétition. Puis, les douleurs deviennent plus diffuses, mais plus sourdes; on constate, à la palpation de la fosse iliaque, la présence d'une tumeur profonde, mal limitée, dure, de consistance ligneuse et même osseuse. Au bout d'un certain temps, la paroi s'infiltre, s'épaissit; la peau devient violacée, adhérente aux parties sous-jacentes; puis les foyers se ramollissent et donnent une sensation de fluctuation qui fait penser à une collection purulente. L'incision laisse écouler une petite quantité de sérosité et permet de constater que la sensation de fluctuation est due au développement de masses fongueuses fort abondantes. Il se produit ainsi des fistules d'où sort un peu de pus mélangé parfois à des matières fécales et contenant les grains caractéristiques.

Comme dans les autres régions, des propagations peuvent se faire vers les organes et les tissus voisins; le bassin est envahi, des foyers s'ouvrent dans le péritoine, la vessie, le rectum, le vagin, ou remontent vers le diaphragme et la plèvre. Des embolies se font dans le foie, le rein, le cerveau.

La mort survient par cachexie : mais quelques malades ont résisté pendant plusieurs années.

La localisation au niveau des autres parties de l'intestin est plus rare et moins bien connue. S'il s'agit de l'intestin grêle, l'évolution est analogue; mais la tumeur siège généralement au niveau de l'ombilic. S'il s'agit du rectum, on

(1) Gangolphe et Duplant, Typhlite et appendicite actinomycosiques. *Revue de chir.*, 1897.
(2) Hinglais, De l'actinomycose appendiculo-cæcale. *Thèse de Lyon*, 1897.

observe des symptômes qui font penser à un phlegmon ischio-rectal, ou bien des phénomènes d'occlusion; puis surviennent, comme toujours, des manifestations externes fistuleuses ou suppurantes.

Ailleurs les lésions péritonéales sont au premier plan. Zemann en cite 5 observations; 4 fois la maladie débuta par de vives douleurs, puis elle évolua comme une péritonite chronique. Ici encore, au bout d'un certain temps, la lésion se fait jour au dehors et vient s'ouvrir au niveau de la paroi.

Enfin la maladie pourra, en se développant au-dessous de la paroi abdominale ou dans son épaisseur, offrir l'aspect des abcès par congestion, des psoïtis, des périmétrites, des péritonites partielles. Si la marche est lente, on pense à un fibrome des parois abdominales; tel est le cas de Glaser : au cours de l'opération, on trouva un tissu granuleux rempli de grains actinomycosiques.

Parmi les viscères abdominaux, c'est le foie qui est le plus souvent atteint. Sur 30 cas réunis par Aribaud [1], 20 fois la glande hépatique avait été envahie consécutivement à une lésion intestinale, 8 fois il s'agissait d'une propagation par contiguïté, 12 fois de manifestations emboliques.

Après une période obscure, dans laquelle le malade se plaint de douleurs au niveau de la région hépatique, on constate que le foie est volumineux, et offre un ou plusieurs nodules saillants donnant souvent la sensation de gommes syphilitiques. Le péritoine s'épaissit; parfois un épanchement pleurétique se développe à la base droite. Puis, au bout d'un temps variable, il se produit de l'œdème au niveau de la paroi abdominale et le foyer s'ouvre par des trajets fistuleux d'où s'écoule un liquide séreux ou purulent. La mort est la terminaison habituelle.

Il existe enfin quelques observations qui démontrent que l'affection peut se localiser sur d'autres organes abdominaux, par exemple au niveau des reins, de la rate, de l'utérus, des trompes, des ovaires, de la vessie; dans ce dernier cas l'urine a contenu quelquefois des grains jaunes. Nous ne pouvons évidemment décrire les symptômes inhérents à chacune de ces localisations, étant donnée surtout la rareté des faits de ce genre.

L'évolution des divers types de la forme abdominale est généralement chronique, mais entrecoupée de poussées aiguës. Dans le cas de Heller on put, à un moment, penser à une fièvre typhoïde.

La terminaison fatale se produira ici, comme dans la forme précédente, par généralisation ou par cachexie.

4° **Forme cérébrale.** — Le cerveau ou plutôt les centres nerveux peuvent être envahis par propagation ou par embolie.

Dans le premier cas, il se produit des poussées le long du rachis et une perforation des os de la base du crâne. La propagation se fait plus souvent par les ouvertures préexistantes, parfois par une veine jugulaire thrombosée. Quand il s'agit d'embolie, les lésions se développent au niveau des circonvolutions ou dans la substance blanche [2].

Les symptômes ont permis de décrire deux formes cliniques.

Tantôt, la lésion a simulé une tumeur. C'est ce qui eut lieu dans le cas d'actinomycose cérébrale primitive, le seul cas primitif publié jusqu'ici, de Bollinger. Ce qui dominait, c'étaient des phénomènes de compression : céphalée,

(1) Aribaud, De l'actinomycose du foie, *Thèse de Lyon*, 1897.
(2) Job, De l'actinomycose des centres nerveux. *Thèse de Lyon*, 1896.

paralysie de la sixième paire gauche, étranglement de la papille, série de petits ictus. A l'autopsie on trouva un néoplasme actinomycosique pur, c'est-à-dire sans suppuration.

Tantôt et plus souvent, on observe des phénomènes de méningo-encéphalite aiguë. Les symptômes sont évidemment fort variables. Parmi les principales manifestations, il convient de signaler la céphalée, les vomissements, les crises d'épilepsie jacksonienne, les troubles oculaires. La terminaison fatale survient rapidement.

5° **Forme cutanée.** — L'actinomycose cutanée doit être assez fréquente, mais elle passe facilement inaperçue. On l'a rencontrée surtout aux mains, chez des individus ayant manié du blé ou de l'avoine; Partsch (1) en cite un cas, survenu sur une cicatrice d'amputation du sein. Dans le fait de Kaposi, l'affection occupait la peau du thorax et, pendant 11 ans, se caractérisa par la production de nouveaux nodules.

Les symptômes rappellent ceux des tuberculoses cutanées : il y a infiltration ligneuse et nodulaire, comme dans le lupus; plus tard, il se produit une ulcération irrégulière, déchiquetée sur les bords, tendant à envahir les muscles sous-jacents. Dans une observation très intéressante de Darier et Gautier, il existait sur la face une plaque rouge violacé, avec une demi-douzaine de saillies hémisphériques; quelques-unes étaient ulcérées et donnaient un écoulement gommeux.

Plus rarement l'actinomycose cutanée revêt une forme anthracoïde ou une forme ulcéro-fongueuse à évolution lente.

Les manifestations cutanées sont relativement bénignes; Leser rapporte trois observations où la guérison fut obtenue par le grattage.

6° **Forme pyohémique.** — Nous avons montré à maintes reprises que les diverses formes de l'actinomycose peuvent se terminer par généralisation, et production de foyers multiples qui rappellent ceux de l'infection purulente. Il existe quelques cas où la lésion primitive passa inaperçue et où la maladie revêtit d'emblée l'aspect d'une pyohémie chronique; telle est l'observation de Hebb.

On admet encore quelquefois une forme osseuse. Les cas de ce genre les plus intéressants sont ceux où l'actinomycose a envahi le rachis et a simulé un mal de Pott.

***Pronostic.*** — Il est facile de comprendre, par la description que nous avons donnée, que l'actinomycose est une infection toujours grave.

Quand la maladie est abandonnée à elle-même, elle se termine par la mort. Mais la durée de son évolution est très variable. Dans quelques cas, d'ailleurs exceptionnels, l'affection a pu revêtir une marche aiguë et tuer en 24 jours (Sokoloff). Généralement, elle présente une évolution chronique et amène la mort au bout de 2 ou 3 ans. On a pu la voir se prolonger bien plus longtemps : 9 ans dans un cas d'abcès pré-mammaire (Szenasy), 10 ans dans l'observation de Bulhoes et Magalhaes où la lésion avait débuté par l'appareil respiratoire.

La mort, dans toutes les formes cliniques, est le résultat d'embolies ou sur-

(1) Partsch, Die Act. des Menschen von klinischen Standpunkte besprochen. *Sammlung kl. Vortrage,* 1888.

vient par les progrès de la cachexie : le malade s'affaiblit, maigrit; il a des selles diarrhéiques et les autres troubles liés à la dégénérescence amyloïde de ses organes.

Dans bien des cas, l'évolution est traversée par des rémissions plus ou moins longues ou par des poussées aiguës, avec frissons, fièvre, qui sont généralement liées à des infections secondaires.

Ce qui modifie considérablement le pronostic, c'est qu'on peut obtenir des guérisons complètes, soit par le traitement chirurgical, soit par le traitement ioduré.

Les interventions opératoires sont naturellement d'autant plus faciles que les lésions sont plus superficielles. Quand les foyers sont profonds, la chirurgie peut encore donner des résultats : ainsi, dans l'observation de Hochenegg, on sauva un malade qui avait un phlegmon sous-péritonéal, s'étendant au-dessus de la symphyse pubienne et englobant la vessie.

Nous voyons dans le travail de Moosbrugger que, sur 10 cas traités, on obtint 7 guérisons; 2 malades succombèrent, le dixième était encore en traitement.

La statistique de Girou, publiée en 1894, donne les résultats suivants :

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Forme cervico-faciale. . . | 100 cas, | 10 morts, | soit 10 pour 100. |
| — thoracique. . . . . | 49 — | 41 — | 83 — |
| — abdominale. . . . . | 46 — | 33 — | 71 — |
| — cérébrale. . . . . . | 6 — | 6 — | 100 — |
| — cutanée. . . . . . . | 9 — | 0 — | 0 — |

Depuis cette époque, le pronostic est devenu meilleur grâce aux succès obtenus, au moins dans certains cas, par l'administration de l'iodure de potassium.

***Diagnostic.*** — Le diagnostic de l'actinomycose est très difficile : la bizarrerie de la marche, la récidive et l'extension des foyers, l'induration qui entoure les abcès, leur tendance envahissante, sont des caractères insuffisants pour reconnaître la maladie. Nous avons montré chemin faisant que l'actinomycose peut surtout être confondue avec le cancer, la syphilis, la tuberculose. Le diagnostic avec le cancer se pose pour les formes néoplasiques qui simulent le sarcome ou la maladie kystique des mâchoires (Ducor). Le diagnostic avec la syphilis devra être fait plus souvent et il est d'autant plus difficile que l'iodure de potassium ne peut servir à trancher la question; il guérit dans les deux cas. C'est surtout avec la tuberculose qu'on confond l'actinomycose; il faudra y penser en face de toute pleurésie, de toute pneumopathie à marche insolite, aussi bien qu'en face d'un mal de Pott, d'un abcès froid, d'une typhlite ou d'une péritonite chronique. L'usage de la tuberculine ne pourra être d'aucun secours, car il est bien établi que l'homme et les animaux actinomycosiques réagissent à la lymphe de Koch comme les tuberculeux.

Dans tous les cas, certains caractères pourront éclairer le clinicien.

Il faut se rappeler que, dans l'actinomycose, les ganglions ne sont pas pris, sauf dans quelques cas où il s'est produit une infection secondaire. Les lésions ont une grande tendance envahissante, s'accompagnant d'infiltrations étendues; quand elles deviennent superficielles, elles ont comme caractères communs de donner lieu à une induration ligneuse; les parties qui se ramollissent sont comme enchâssées dans un néoplasme. Si la lésion s'ouvre à l'exté-

rieur, on observe des fistules multiples, par où s'échappent des bourgeons fongueux, grisâtres, occupant une large surface d'infiltration. Mais le diagnostic ne pourra être affirmé que lorsqu'on aura trouvé les grains jaunes caractéristiques. Aussi a-t-on conseillé d'avoir recours à une ponction exploratrice : cette méthode a pu rendre de réels services, mais l'absence de grains jaunes dans le liquide retiré ne doit pas forcément faire exclure l'idée d'actinomycose. Les grains peuvent être trop peu nombreux ou trop volumineux pour passer dans la canule, ou bien la ponction peut être faite dans un foyer simplement purulent.

Nous avons assez insisté sur les caractères microscopiques des grains mycosiques pour n'avoir pas à y revenir. Pour chercher le parasite dans un liquide suspect, on devra, suivant le conseil de Cornil et Babès, étaler le pus en couche mince sur une grande plaque de verre; les grains feront une saillie appréciable à l'œil nu et l'examen microscopique lèvera tous les doutes. On devra se rappeler aussi que le champignon peut être décelé dans les crachats, l'urine, les matières fécales.

A côté de l'actinomycose il faut placer un certain nombre de faits, où des lésions analogues ont été produites par des parasites voisins, mais non identiques.

Sans parler du *Streptothrix farcinosa*, qui produit le farcin du bœuf, mais n'est pas pathogène pour l'homme, nous pouvons citer quatre variétés de streptothrix rencontrés dans l'espèce humaine : ce sont le *S. Fœrsteri*, trouvé sous forme de filaments agglomérés dans les concrétions calcaires du conduit lacrymal et considéré parfois comme un vrai actinomycète; le *S. asteroides* (Eppinger), dont nous avons parlé à propos des pseudo-tuberculoses; le *S. du pied de Madura* et le *S. de Poncet et Dor*. Ces deux derniers doivent nous arrêter un instant.

Le *Pied de Madura* ou *mycétome* est une affection surtout fréquente dans l'Inde, qu'on a observée également en Amérique et en Algérie. Elle est caractérisée au début par un gonflement indolore et diffus des téguments du pied; puis apparaissent de petites tumeurs qui, d'abord dures, se ramollissent, se rompent, et donnent issue à un pus sanieux contenant des grains grisâtres, jaunâtres ou noirs. La lésion reste toujours locale; il ne se fait pas de propagation par contiguïté ni d'embolies. La mort est la terminaison presque constante.

On distingue souvent deux variétés, suivant que les grains sont jaunes ou mélaniques.

Le parasite, entrevu par Bristowe et par Carter, a été bien étudié par Vincent [1] et Gémy. C'est un streptothrix voisin de l'actinomycète, mais non identique (*Streptothrix Maduræ*, Vincent).

Examinés au microscope, les grains sont formés de filaments intriqués, très grêles, ramifiés, disposés en rayon, présentant quelques petits renflements, mais jamais de crosses. Le parasite se cultive très facilement dans les infusions végétales, et sur la pomme de terre où il donne souvent une belle coloration rouge.

La *pseudo-actinomycose* de MM. Poncet et Dor [2] se traduit par des lésions analogues à celles de l'actinomycose vraie. Mais les grains jaunes, d'ailleurs

(1) Vincent, Étude sur le parasite du pied de Madura. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.
(2) Dor, Une nouvelle mycose à grains jaunes. *Gazette hebdomadaire*, 1896. — Poncet, De l'actinomycose et des mycoses cervico-faciales. *Association française de chirurgie*, 1896.

peu nombreux, sont beaucoup plus volumineux, et se laissent plus facilement écraser. A l'examen microscopique, le mycélium se montre plus enchevêtré, rarement divisé, entremêlé de spores qui se colorent facilement; on croirait à un mélange de leptothrix et de microcoques. Les cultures en bouillon sont très faciles; le développement se fait très vite sur sérum et donne naissance à des formes bacillaires rappelant celles de la diphtérie.

Cette mycose, qui avait déjà été vue par plusieurs observateurs et notamment par Mosetig-Moorhof, Ruge, ne semble pas très rare; on en a déjà réuni 15 observations. Il convient d'en rapprocher le cas décrit par Savtchenko sous le nom de *pseudo-actinomycose bacillaire*.

Voilà des faits fort intéressants qui prouvent que l'actinomycose n'est pas une maladie relevant d'un végétal unique. Nous sommes persuadé qu'en continuant son étude, on arrivera à décrire un très grand nombre de variétés du genre streptothrix, pouvant donner lieu à des manifestations analogues.

Il existe, chez le cheval, une maladie, la *Botryomycose*, dont le parasite est très voisin de l'actinomycète; elle est caractérisée par des tumeurs, souvent pédiculisées, se développant de préférence au niveau du scrotum et du cordon testiculaire, à la suite de la castration.

MM. Poncet et Dor ont démontré l'existence, chez l'homme, de la même mycose. La lésion, qui occupe généralement les doigts de la main, se caractérise par le développement d'une tumeur unique, pédiculée, indolore, plus ou moins hémorragique.

Des faits analogues ont été observés par Faber et Ten Siethoff (botryomycose de la paupière) et par Legrain (botryomycose du dos de la main).

Outre le streptothrix, il existe des végétaux qui peuvent produire des lésions plus ou moins analogues à celles de l'actinomycose. Nous signalerons spécialement les aspergillus et les mucor.

Paltauf a observé un phlegmon pharyngo-laryngé, avec ulcération intestinale et pneumonie; dans tous les foyers il trouva une mucédinée analogue au *Mucor corymbifer* de Lichtheim.

A l'autopsie d'un enfant de 2 ans et demi, Wheaton découvrit à la base du poumon droit une caverne dont les parois étaient parsemées de granulations jaunes, grosses comme des grains de moutarde et ayant au microscope un aspect radié; un examen attentif démontra qu'il ne s'agissait pas d'un actinomycète, comme on aurait pu le croire tout d'abord, mais bien de l'*Aspergillus niger*.

Citons encore le fait de Rother concernant une femme qui expectorait des portions de tissu pulmonaire renfermant des masses d'*aspergillus*, et celui de Herterich se rapportant à un jeune homme atteint de mycose aspergillienne de la trachée; dans ce dernier cas, l'examen laryngoscopique permit de suivre la marche extensive du végétal; l'inhalation de vapeur d'iode suffit d'ailleurs à guérir l'affection. Enfin Ross[1] a publié trois observations du même genre; deux fois il s'est agi d'individus rendant dans leurs urines des débris d'aspergillus, dont le passage dans les uretères avait déterminé une fois des symptômes analogues à ceux de la colique néphrétique; dans le troisième cas, le malade présentait les signes classiques du kyste hydatique du foie; c'était en réalité une lésion pulmonaire due à l'oïdium albicans (*pneumonomycosis oïdica*).

(1) Ross, Vorlaüfige Mittheilung über einige Fälle von Mycosis im Menschen. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1891.

[G.-H. ROGER.]

Si l'on veut réunir à ces faits cliniques les faits expérimentaux qui démontrent que diverses formes de mucor ou d'aspergillus peuvent être pathogènes, on sera conduit à supposer que bien des infections doivent être sous la dépendance de ces parasites élevés; aujourd'hui nous ne connaissons, d'une façon complète, que l'actinomycose; on peut donc regarder cette maladie comme une sorte de prototype.

*Traitement.* — L'actinomycose se transmettant presque toujours par les végétaux, on pourra recommander au public de ne pas s'introduire dans la bouche des fétus de paille, des grains de blé ou d'orge. La prophylaxie est encore plus facile quand il s'agit d'éviter une contamination par les animaux. On conseillera de grandes précautions aux personnes chargées de soigner les animaux malades ou de manier leurs cadavres; le lavage minutieux des mains et l'occlusion des écorchures représentent des mesures faciles et généralement suffisantes. La viande pourra être consommée, à la condition, bien entendu, de rejeter les parties atteintes, en dépassant largement les limites du mal. La police devrait surtout s'exercer sur les viandes importées d'Amérique, qui sont souvent infectées. A Berlin et à Zurich, une loi ordonne la saisie et défend l'usage de la viande provenant de porcs actinomycosiques.

Contre la maladie, on peut avoir recours à un traitement médical. C'est à Thomassen, d'Utrecht, que revient le mérite d'avoir montré que l'iodure de potassium peut guérir l'actinomycose chez les animaux. Nocard vulgarisa la méthode en France. Puis des tentatives, suivies de succès, furent faites chez l'homme par van Hersen, Meunier (de Tours), de Buzzi et Galli Valerio; Netter obtint la guérison, dans trois cas d'actinomycose thoracique, en donnant par jour de 2 à 5 grammes d'iodure de potassium. Les malades observés par Duguet et par Ducor ont également guéri par cette méthode. Les effets favorables commencent souvent au moment où apparaissent les phénomènes d'iodisme.

L'efficacité de l'iodure semble donc démontrée, au moins dans certains cas, mais on ignore encore son mode d'action; d'après Nocard, l'actinomycose se développe très facilement dans les milieux de culture contenant 1 pour 100 de cette substance; il faut donc invoquer une modification favorable dans la nutrition des tissus.

On pourra d'ailleurs aider l'action de l'iodure en faisant des applications locales d'iode, de nitrate d'argent, de sublimé; en injectant, dans les trajets fistuleux, une solution iodo-iodurée.

Dans un cas d'actinomycose de la joue, Darier et Gautier obtinrent la guérison en injectant dans la plaque mycosique de l'iodure de potassium qu'ils décomposaient par le courant d'une pile. Il y a là une tentative intéressante, qui mérite d'être reprise.

Le traitement médical ne réussit pas toujours. Poncet relève 18 insuccès sur 25 cas; l'iodure serait inefficace dans les formes malignes. On est forcé dès lors d'avoir recours au traitement chirurgical. Poncet pense que c'est la vraie méthode et qu'un foyer actinomycosique doit être extirpé comme un néoplasme. Il semble cependant qu'on pourra, le plus souvent, commencer par la médication iodurée; si l'on échoue, il sera toujours temps d'intervenir.

Quand la lésion est bien circonscrite, l'ablation radicale est la meilleure méthode. Malheureusement on ne peut pas toujours y avoir recours. Il faut

souvent se contenter d'ouvrir les abcès, de gratter leurs parois ; on agira donc comme dans les cas de tuberculose, et on pourra ensuite modifier les parois soit par la cautérisation ignée, soit par les injections de sublimé, de chlorure de zinc et surtout d'iode. Puis on fera un pansement à la gaze iodoformée. Dans plusieurs cas, la guérison est survenue rapidement, même après une opération incomplète (Garré).

Il est presque banal d'ajouter que les progrès de la chirurgie permettent aujourd'hui d'extirper les lésions viscérales. L'intervention, qui peut même être tentée dans le cas de foyer pulmonaire, a surtout chance de réussir quand il s'agit de manifestations abdominales. Il n'est pas jusqu'à l'actinomycose cérébrale qui ne puisse bénéficier d'une trépanation.

En même temps qu'on intervient chirurgicalement, on devra continuer l'usage de la médication iodurée, en se rappelant qu'il faut sursaturer l'organisme pour obtenir de bons résultats.

Enfin, comme dans tous les cas de suppuration et ne fût-ce que pour combattre les associations microbiennes, on complètera le traitement par l'usage des antiseptiques insolubles qui diminueront les putréfactions intestinales dont les produits favorisent puissamment la suppuration. S'il s'agit d'actinomycose thoracique, on conseillera l'usage de la teinture d'eucalyptus et on prescrira des inhalations d'antiseptiques, particulièrement de vapeurs d'iode.

FIN DU TOME PREMIER

[*G.-H. ROGER.*]

# TABLE DES MATIÈRES

## du tome premier.

---

### LES BACTÉRIES

**Par L. Guignard.**



### PATHOLOGIE GÉNÉRALE INFECTIEUSE

**Par A. Charrin.**

## TROUBLES ET MALADIES DE LA NUTRITION

**Par Paul Le Gendre.**

### PREMIÈRE PARTIE. — Troubles de la nutrition dans les maladies.

## DEUXIÈME PARTIE. — Des maladies primitives de la nutrition.



## MALADIES INFECTIEUSES COMMUNES A L'HOMME ET AUX ANIMAUX

**Par G.-H. Roger.**

35464. — PARIS. IMPRIMERIE GÉNÉRALE LAHURE
9, RUE DE FLEURUS, 9